

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA
SAN VICENTE MÁRTIR**



**EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE LYMPHOMYOSOT EN
LA REDUCCIÓN DE LA INCIDENCIA DE AMIGDALECTOMÍA EN
PACIENTES CON AMIGDALITIS DE REPETICIÓN.
ESTUDIO DOBLE CIEGO, ALEATORIZADO, CONTROLADO CON PLACEBO.**

TESIS DOCTORAL

PRESENTADA POR:

D^a M^a Rosario Vallés Fuster

DIRIGIDA POR:

Dr. D. Héctor Guiral Torner

2016

Dedicada a mis padres:

*a mi madre, que siempre me inculcó la importancia
de estudiar y ser independiente
y a mi padre que, si pudiera estar aquí,
sé que se sentiría orgulloso y emocionado.*

AGRADECIMIENTOS

Quiero hacer llegar mi mayor agradecimiento a todas aquellas personas que me han ayudado en la realización de esta tesis, sin cuya inestimable colaboración no hubiera sido posible llevarla a cabo:

En primer lugar, y de manera muy especial, al Dr. D. Héctor Guiral Torner, por su gran generosidad al ofrecerme participar en el proyecto en el que se basa este trabajo, facilitándome todos los medios necesarios para poder desarrollarlo y aportándome toda su experiencia en este campo. Le agradezco enormemente su apoyo, su paciencia y la gran confianza que ha demostrado en mi capacidad a lo largo de todo el proceso, además de ser una de las personas más positivas, idealistas y altruistas que he tenido la suerte de conocer en mi vida.

Al Dr. D. Javier Díez Domingo, amigo desde hace muchos años y al que conocí en circunstancias bien distintas a las que ahora nos ocupan y que, sin saber si yo podría llevar a buen puerto esta investigación, se brindó desinteresadamente a tutelarla contribuyendo con sus conocimientos a guiarme, proponiéndome bibliografía de gran utilidad y revisando todo el material aportado.

A la Dra. D^a Begoña Soler, directora médica de E-C-BIO Estudios Científicos, sin cuya cooperación en el diseño, la dirección y el análisis estadístico del ensayo clínico en el que se basa esta tesis, no habría podido llevarse a término este trabajo.

A Laboratorios Heel, personificados en la Dra. D^a Isabel Frías, por darme la oportunidad de desarrollarme profesionalmente al facilitar mi colaboración en este estudio.

A mis chicos, César y Gabriel por estar siempre ahí, a pesar de todo.

ÍNDICE

LISTADO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	1
LISTA DE TABLAS.....	5
LISTA DE FIGURAS.....	7
RESUMEN	9
1 INTRODUCCIÓN	13
1.1 Inmunidad. Órganos y tejidos linfáticos.....	13
1.1.1 Inmunidad	13
1.1.2. Órganos y tejidos linfáticos	15
1.2. Embriología y anatomía del anillo de Waldeyer.....	18
1.2.1. Amígdalas palatinas.....	20
1.2.1.1. Embriogénesis de las amígdalas palatinas	20
1.2.1.2. Anatomía de las amígdalas palatinas	21
1.2.2. Amígdalas faríngeas (adenoides)	24
1.2.2.1. Embriogénesis de las amígdalas faríngeas	24
1.2.2.2. Anatomía de las amígdalas faríngeas	25
1.2.3. Amígdalas lingual y tubárica	26
1.2.3.1. Embriogénesis de la amígdala lingual	26
1.2.3.2. Anatomía de la amígdala lingual	27
1.2.3.3. Embriogénesis de las amígdalas tubáricas.....	27
1.2.4. Microbiología.....	29
1.3. Amigdalitis.....	29
1.3.1. Incidencia	29
1.3.2. Etiología y epidemiología.....	30
1.3.3. Patogénesis.....	30
1.3.4. Cuadro clínico.....	31
1.3.4.1. Amigdalitis víricas	31
1.3.4.2. Amigdalitis bacterianas.....	32
1.3.5. Diagnóstico	32
1.3.6. Formas clínicas	33
1.3.6.1. Amigdalitis aguda.....	33
1.3.6.2. Amigdalitis de repetición.....	34
1.3.6.3. Amigdalitis crónica.....	34
1.3.6.4. Portadores sanos.....	34
1.3.7. Complicaciones	34
1.3.7.1. Absceso periamigdalino	35
1.4. Tratamiento de la amigdalitis	36
1.4.1. Tratamiento clásico antibiótico.....	37
1.4.2. Tratamiento quirúrgico: amigdalectomía.....	39
1.4.2.1. Indicaciones.....	43
1.4.2.2. Evaluación preoperatoria.....	48
1.4.2.3. Técnicas quirúrgicas de amigdalectomía	49
1.4.2.3.1 Técnica tradicional “fría”	50
1.4.2.3.2. Nuevas tecnologías aplicadas a la amigdalectomía.....	50

1.4.2.4. Complicaciones	53
1.4.2.4.1. Dolor postoperatorio	53
1.4.2.4.2. Hemorragia	54
1.5. Tratamiento homeopático y homotoxicológico	55
1.5.1. Introducción.....	55
1.5.2. Historia de la Homeopatía	56
1.5.2.1. Introducción	56
1.5.2.2. La práctica médica durante el siglo XIX	60
1.5.2.3. Los orígenes de la Homeopatía	60
1.5.2.4. Desarrollo y definición	62
1.5.2.5. Decadencia y resurrección.....	64
1.5.3. Eficacia de la Homeopatía	65
1.5.3.1. Evidencia de eficacia en estudios aleatorizados controlados (ECAs)	69
1.5.4. Situación de la Homeopatía en España	70
1.5.5. Homotoxicología	74
1.5.5.1. Conceptos	74
1.5.5.1.1. Homotoxinas	75
1.5.5.1.2. Factores que determinan la sobrecarga homotóxica	77
1.5.5.1.3. Homotoxicosis.....	78
1.5.5.1.4. Teoría de las fases	78
1.5.5.2. Enfoque homotoxicológico del sistema linfático.....	90
1.5.5.3. Terapéutica antihomotóxica	92
1.5.5.3.1. Ubicación del paciente en la TEE: unión de fase y tejido	96
1.5.5.3.2. Evoluciones o cambios de fase en la tabla	97
1.5.5.3.3. Evolución de la enfermedad	97
1.5.5.3.4. Evolución hacia la salud	98
1.5.5.3.5. División Regulación/Compensación	98
1.5.5.3.6. Sistema de la Gran Defensa	99
1.5.5.3.7. Medicamentos utilizados en Homotoxicología.....	101
1.5.5.3.8. Los tres pilares de la Homotoxicología: marcos temporales del tratamiento	106
2. GÉNESIS DEL ESTUDIO	111
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO	117
3.1. Hipótesis del estudio.....	117
3.2. Objetivos del estudio	117
3.2.1. Objetivo principal	117
3.2.2. Objetivos secundarios.....	117
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	119
4.1. Material.....	119
4.1.1. Población del estudio	119
4.1.2. Criterios de inclusión	120
4.1.3. Criterios de exclusión	121
4.1.4. Medicaciones concomitantes.....	121
4.1.5. Fármacos del estudio	122
4.1.5.1. Ficha técnica del medicamento	122
4.1.5.2. Dosis y administración del tratamiento.....	125
4.1.5.3. Duración del tratamiento	125
4.1.5.4. Almacenamiento y dispensación de los fármacos del estudio	126
4.1.5.5. Exposición al tratamiento, cumplimiento y contabilidad del fármaco.....	126
4.1.5.6. Empaquetado del fármaco del estudio	127
4.1.5.7. Etiquetado del fármaco del estudio	127

4.1.6. Discontinuación del fármaco del estudio y abandono del estudio	127
4.1.6.1. Interrupción o discontinuación del fármaco del estudio	127
4.1.6.2. Interrupción prematura y permanente del tratamiento con el fármaco del estudio debida a un acontecimiento adverso	128
4.1.6.3. Interrupción prematura y permanente del tratamiento debido a otra razón distinta a un acontecimiento adverso	128
4.1.6.4. Seguimiento de los pacientes tras la discontinuación del fármaco del estudio	129
4.1.6.5. Abandono del estudio	129
4.1.6.6. Normas para el reemplazo de pacientes	129
4.2. Métodos	129
4.2.1. Diseño del estudio	129
4.2.2. Autorización y aprobación del estudio por el Comité Ético	130
4.2.3. Información al paciente y consentimiento	131
4.2.4. Evaluaciones del estudio	132
4.2.4.1. Evaluaciones de eficacia	132
4.2.4.2. Evaluaciones de seguridad y tolerabilidad	134
4.2.4.3. Parámetros basales y medicaciones concomitantes	135
4.2.5. Esquema de visitas y evaluaciones	135
4.2.6. Análisis del período de selección	136
4.2.6.1. Selección (Visita 1)	136
4.2.7. Análisis del período de observación	137
4.2.7.1. Aleatorización (Visita 2)	137
4.2.7.2. Visita 3 (Mes 3)	138
4.2.7.3. Visita 4 (Mes 6). Finalización del tratamiento	138
4.2.7.4. Visita 5 (Mes 12). Finalización del seguimiento o interrupción prematura del estudio	138
4.2.7.5. 28 días de seguimiento	139
4.2.7.6. Visitas adicionales	139
4.2.7.7. Visita de finalización del estudio	139
4.2.8. Acontecimientos adversos	140
4.2.8.1. Relación con el fármaco del estudio	142
4.2.8.2. Comunicación de acontecimientos adversos	143
4.2.8.3. Seguimiento de los acontecimientos adversos	143
4.2.8.4. Acontecimientos adversos graves	144
4.2.8.5. Hospitalización ó prolongación de una hospitalización previa	145
4.2.8.6. Acontecimientos adversos graves relacionados con los procedimientos requeridos por el estudio	145
4.2.8.7. Comunicación de los acontecimientos adversos graves	146
4.2.8.8. Procedimiento para la comunicación de AAGs	146
4.2.8.9. Seguimiento de los acontecimientos adversos graves	147
4.3. Plan estadístico y analítico	148
4.3.1. Plan de análisis estadístico	148
4.3.2. Grupos de análisis	148
4.3.3. Análisis del objetivo principal	148
4.3.4. Análisis del objetivo secundario de eficacia	149
4.3.5. Análisis de los objetivos exploratorios de eficacia	149
4.3.6. Presentación de los objetivos exploratorios de eficacia	150
4.3.7. Objetivos de seguridad y tolerabilidad	151
4.3.8. Parámetros basales y medicaciones concomitantes	151
4.3.9. Análisis intermedios	152
4.3.10. Control de calidad de los datos	152
5. RESULTADOS	155
5.1. Grupos de análisis	155
5.1.1. Grupo de todos los pacientes aleatorizados	155

5.1.2. Grupo de todos los pacientes tratados.....	155
5.1.3. Grupo de seguridad.....	156
5.2. Características basales.....	157
5.2.1. Antecedentes personales	158
5.2.1.1. Signos vitales y exploración	158
5.2.1.2. Sintomatología	159
5.2.1.3. Medicaciones concomitantes.....	161
5.3. Evaluación del cumplimiento del tratamiento.....	163
5.4. Evaluación de la eficacia.....	165
5.4.1. Objetivo principal de eficacia	165
5.4.2. Objetivo secundario de eficacia.....	167
5.4.2.1. Evaluar el efecto del Lymphomiosot en el tiempo hasta la amigdalectomía.....	167
5.4.2.2. Evaluar el efecto del Lymphomiosot en la recurrencia de la amigdalitis	172
5.4.2.3. Evaluar el efecto del Lymphomiosot sobre el número de episodios de amigdalitis ...	172
5.4.2.4. Calidad de vida relacionada con la salud.....	177
5.5. Evaluación de la seguridad.....	185
5.5.1. Acontecimientos adversos.....	185
5.5.2. Muertes, otros acontecimientos adversos graves y acontecimientos adversos relevantes.....	186
6. DISCUSIÓN.....	187
7. CONCLUSIONES.....	199
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	201
APÉNDICES	219
APÉNDICE 1: Diagrama de flujo de pacientes.....	219
APÉNDICE 2: Hoja de información al paciente menor de edad y consentimiento informado	221
APÉNDICE 3: Hoja de información para el tutor o representante legal y consentimiento informado	227
APÉNDICE 4: Informe del comité ético de investigación clínica.....	233
APÉNDICE 5: Cuestionario de calidad de vida	235

LISTADO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AA	Acontecimiento adverso
AAG	Acontecimiento adverso grave
AC	Antes de Cristo
AEMPS	Agencia española de medicamentos y productos sanitarios
AMM	Asamblea médica mundial
ATC	Anatomic therapeutic chemical (clasificación anatómica de los medicamentos)
BALT	Broncus associated lymphoid tissues (tejido linfoide asociado a las mucosas de la tráquea y los bronquios)
CO2	Anhídrido carbónico
cols.	Colaboradores
CPA	Células presentadoras de antígenos
CE	Comité ético
CEIC	Comité ético de investigación clínica
CISCOM	Base de datos del Research Council for Complementary Medicine (ver RCCM)
CRD	Cuaderno de recogida de datos
DT	Desviación típica
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ECG	Electrocardiograma
et al.	<i>et alii</i> (y otros)
EudraCT	European Union drug regulating authorities clinical trials (base de datos de la Unión Europea sobre ensayos clínicos)
EuroQol	Cuestionario para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud
EVA	Escala visual analógica
FDA	Foods and drugs administration (Agencia de drogas y alimentos)
FDE	Finalización del estudio
FDT	Finalización del tratamiento

FR	Fiebre reumática
GALT	Gut associated lymphoid tissue (tejido linfoide asociado a la mucosa digestiva)
GCP	Good clinical practice (buena práctica clínica)
GNF	Glomerulonefritis
HA	Medicamentos Homaccord
HAB	Homöopathischer Arzneibuch (farmacopea homeopática)
HMRG	Homeopathic medicine research group (grupo de investigación de la medicina homeopática)
IC	Intervalo de confianza
ICH	International conference on harmonisation (Conferencia internacional para la armonización)
Ig	Inmunoglobulinas
IgAS	Inmunoglobulina A secretora
INSALUD	Instituto nacional de la salud
KTP	Potassium titanyl phosphate (láser potasio titanil fosfato o láser verde)
MALT	Mucosa associated lymphoid tissue (tejido linfoide asociado a mucosas)
ME	Matriz extracelular
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities (diccionario médico para actividades reguladoras)
MHC	Major histocompatibility complex (complejo principal de histocompatibilidad)
MV	Matriz viviente
NHS	National health service (servicio nacional de salud británico)
NK	Natural killers (células “asesinas” naturales)
OMC	Organización médica colegial
OMS	Organización mundial de la salud
ORL	Otorrinolaringología
PAE	Plan de análisis estadístico

PFAPA	Periodic fever, aphtas, pharyngitis, cervical adenopathy (fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenopatía cervical)
RCCM	Research Council for complementary medicine (Consejo de investigación para la medicina complementaria)
RLHH	Royal London homeopathic hospital (Real hospital homeopático de Londres)
R.O.	Real Orden
RTC	Randomized trial clinic (ensayo clínico aleatorizado)
SAOS	Síndrome de apnea obstructiva del sueño
SAU	Sociedad anónima unipersonal
SBHGA	Estreptococo betahemolítico del grupo A
SBRB	Sistema biorregulador básico
SDN	Self-directed neuroplasticity (neuroplasticidad autodirigida)
SIGRE	Sistema integrado de gestión y recogida de envases del sector farmacéutico
SNS	Sistema nacional de salud
SUSAR	Suspected unexpected serious adverse reaction (sospecha de reacción adversa grave inesperada)
TEE	Tabla de evolución de la enfermedad
TH	Linfocitos T <i>helper</i> (colaboradores)
Treg	Linfocitos T reguladores
VSG	Velocidad de sedimentación globular

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Tratamiento antibiótico de la faringoamigdalitis.....	38
Tabla 2: Indicaciones de amigdalectomía	47
Tabla 3: Representación gráfica bidimensional de la progresión o regresión de las enfermedades en seis fases	79
Tabla 4: Tabla de las homotoxicosis (tabla de las seis fases, versión abreviada)	90
Tabla 5: Resultados del estudio de Reilly et als.	113
Tabla 6: Grupos de edad	119
Tabla 7: Criterios de Paradise para amigdalectomía.....	120
Tabla 8: Eventos de infecciones respiratorias	133
Tabla 9: Esquema de visitas y evaluaciones.....	136
Tabla 10: Causas de finalización del estudio	157
Tabla 11: Características basales de los pacientes.....	158
Tabla 12: Categorías de edad.....	159
Tabla 13: Distribución de casos en las categorías del criterio de inclusión nº 2	160
Tabla 14: Síntomas de amigdalitis presentes en la visita basal	160
Tabla 15: Otros síntomas presentes en la visita basal	161
Tabla 16: Tratamientos concomitantes.....	162
Tabla 17: Resumen del cumplimiento del tratamiento	164
Tabla 18: Pacientes operados de amigdalectomía	165
Tabla 19: Pacientes que fueron operados de amigdalectomía ó que tuvieron recurrencia de la amigdalitis.....	166
Tabla 20: Número de eventos en el tiempo hasta la amigdalectomía	168
Tabla 21: Medias y medianas del tiempo de supervivencia en el tiempo hasta la amigdalectomía.....	168
Tabla 22: Comparaciones globales en el tiempo hasta la amigdalectomía.....	168
Tabla 23: Número de eventos en el tiempo hasta la primera amigdalitis o la amigdalectomía	170
Tabla 24: Medias y medianas del tiempo de supervivencia	170

Tabla 25: Comparaciones globales en el tiempo hasta la primera amigdalitis o la amigdalectomía.....	170
Tabla 26: Episodios de amigdalitis.....	172
Tabla 27: Estadísticas del número de amigdalitis antes de los 6 meses de seguimiento.....	172
Tabla 28: Prueba de muestras independientes sobre el número de amigdalitis antes de los 6 meses de seguimiento	173
Tabla 29: Estadísticas del número de amigdalitis entre los 6 y los 12 meses de seguimiento.....	173
Tabla 30: Prueba de muestras independientes sobre el número de amigdalitis entre los 6 y los 12 meses de seguimiento	173
Tabla 31: Estadísticas del número total de amigdalitis en el período de seguimiento.....	174
Tabla 32: Prueba de muestras independientes sobre el número total de amigdalitis en el período de seguimiento	174
Tabla 33: Calidad de vida medida durante las visitas.....	178
Tabla 34: Medida: Visitas. Comparación por pares.....	178
Tabla 35: Medida: Visitas. Comparación por pares (II)	179
Tabla 36: Estimaciones EVA media	180
Tabla 37: Medida visitas. Comparación por pares (III)	181
Tabla 38: Estimaciones diferencias EVA media en el mes 12	182
Tabla 39: Medida visitas. Comparación por pares (IV)	182
Tabla 40: Medida visitas. Comparación por pares (V)	183
Tabla 41: Estimaciones mejoría EVA media total.....	184
Tabla 42: Medida visitas. Comparación por pares visita basal/mes 12.....	184
Tabla 43: Acontecimientos adversos.....	185
Tabla 44: De la eficacia a la efectividad. Diferencias entre el uso de fármacos en el ECA y la práctica clínica	192

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Relación entre los capilares linfáticos, las células tisulares y los capilares sanguíneos.....	14
Figura 2: Estructura de un ganglio linfático.....	16
Figura 3: Estructura de las placas de Peyer	17
Figura 4: Órganos linfáticos primarios y secundarios, responsables de la inmunidad adaptativa	18
Figura 5: Fauces, sección media (sagital).....	19
Figura 6: Base de la lengua con el surco terminal	20
Figura 7: Fauces, sección media con la mucosa faríngea extirpada, se observan las ramas tonsilares de las arterias facial, lingual dorsal, así como el ramo tonsilar del nervio glosofaríngeo (IX)	23
Figura 8: Amígdala faríngea	24
Figura 9: Desarrollo de la lengua.....	26
Figura 10: Cara dorsal de la lengua con la amígdala lingual	27
Figura 11: Faringoamigdalitis	29
Figura 12: Absceso periamigdalino.....	36
Figura 13: Imagen del médico Auras Cornelius Celsus.....	39
Figura 14: Retrato del cirujano Ambroise Paré.....	40
Figura 15: Tonsilotomo de Mathieu (1879-1900).....	41
Figura 16: Retrato de Hipócrates.....	57
Figura 17: Litografía de Galeno de Pergamon.....	58
Figura 18: Retrato de Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim (Paracelsus)	59
Figura 19: Retrato de Samuel Hahnemann, padre de la Homeopatía.....	61
Figura 20: Traducción al alemán del tratado de Cullen "Materia Médica", por Hahnemann.....	61
Figura 21: Hahnemann "Organon der Heilkunst" (1810).....	63
Figura 22: Dr. José Núñez Pernía.....	71
Figura 23: Nº 1 del "Boletín Clínico del Instituto Homeopático de Madrid"	72
Figura 24: Dr. Hans Heinrich Reckeweg.....	75

Figura 25: Elementos de la matriz extracelular	80
Figura 26: Componentes de la matriz extracelular	81
Figura 27: Segunda tabla de homotoxicosis	82
Figura 28: Tabla de la evolución de las enfermedades (TEE)	83
Figura 29: Reacción de asistencia inmunológica según Heine	92
Figura 30: Medicina antihomotóxica, eslabón entre la Homeopatía y la medicina convencional	94
Figura 31: El Sistema de la Gran Defensa según Reckeweg	100
Figura 32: Diseño del estudio	130
Figura 33: Año de inclusión en el estudio	157
Figura 34: Histograma. Edad del paciente	159
Figura 35: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de grupo de tratamiento. Tiempo de seguimiento hasta la cirugía o hasta la finalización del estudio en días	169
Figura 36: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de grupo de tratamiento. Tiempo hasta la cirugía o primera amigdalitis o finalización del seguimiento en días	171
Figura 37: Gráficas donde se muestra el número medio de episodios de amigdalitis en cada período de observación	175
Figura 38: Gráficas donde se muestra el número medio de episodios de amigdalitis en cada período de observación por grupos de edad	177
Figura 39: Evolución de la puntuación EVA por grupos de tratamiento	180
Figura 40: Evolución de la puntuación EVA en el grupo total	181
Figura 41: Evolución de la puntuación EVA por grupos de tratamiento entre la visita basal y el mes 12	183
Figura 42: Evolución de la puntuación EVA en el grupo total entre la visita basal y el mes 12	184
Figura 43: La asunción del modelo aditivo según Kirsch	191

RESUMEN

Esta tesis doctoral desarrolla un ensayo clínico, aprobado por la Agencia Española del Medicamento, con el medicamento homeopático Lymphomiosot. Los ensayos clínicos constituyen un elemento básico de la investigación, ya que son una herramienta fundamental en el desarrollo de nuevos tratamientos. El ensayo clínico controlado y aleatorizado constituye el mejor método disponible para comprobar la eficacia y la seguridad de una nueva medida terapéutica.¹

El objetivo principal de este ensayo clínico era evaluar la eficacia del fármaco Lymphomiosot en la reducción de la incidencia de amigdalectomías, en pacientes con amigdalitis recidivante candidatos a cirugía y, como objetivos secundarios, evaluar el efecto de Lymphomiosot en el tiempo hasta la realización o no de la amigdalectomía, observar el efecto en la recurrencia de amigdalitis, en el número de episodios de amigdalitis, así como evaluar la seguridad y tolerabilidad de Lymphomiosot en esta población de pacientes.

Como no existe un tratamiento preventivo de la amigdalitis de aplicación en la práctica clínica, este estudio ha buscado demostrar la eficacia de los medicamentos homeopáticos como herramienta en la profilaxis de la amigdalitis de repetición. En este sentido, el Dr. Isaac Golden, homeópata australiano con gran experiencia en la homeoprofilaxis, ha recolectado información estadística durante más de 12 años usando medicamentos homeopáticos y asegura que su utilización en la profilaxis de enfermedades infecciosas específicas ofrece un alto nivel de protección, resulta un método no tóxico de prevención que estimula la respuesta curativa, lo que a veces resulta en leves reacciones por parte de los pacientes, y ofrece una alta fiabilidad.

Según su experiencia, no existe ningún problema en dar remedios homeopáticos cuando el paciente no presenta la enfermedad, no existe ningún efecto disruptivo en el organismo y afirma que, según su investigación empírica,

todos sus pacientes infantiles que usan su programa de prevención por medio de medicamentos homeopáticos gozan de una excelente salud.²

Se ha sugerido que el uso de remedios homeopáticos apropiados para una enfermedad específica vendría a ser como un contacto con la enfermedad de poca o leve gravedad. Esta hipótesis se apoya, en parte, en informes sobre la estimulación de producción de anticuerpos después del uso de remedios específicos de determinadas enfermedades. Si esto es así, entonces el juicioso uso de los homeoprolácticos puede ayudar a madurar el sistema inmune del niño.

Para que la prevención con la Homeopatía pueda llegar a ser un día una herramienta válida, deberán realizarse ensayos estandarizados y de seguridad, de ahí el interés clínico de este estudio y tesis doctoral.

El diseño investigador ha consistido en un estudio prospectivo en Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, de grupos paralelos. El tamaño de la muestra planificado para este estudio fue de 112 pacientes evaluables utilizando una aleatorización 1:1 (56 en el grupo de tratamiento y 56 en el grupo placebo).

El fármaco en investigación es Lymphomiosot administrado por vía oral, gotas disueltas en un vaso de líquido, cada 8 horas: 2-6 años, 5 gotas; 7-12 años, 7 gotas; 13-18 años, 10 gotas. El fármaco comparativo es placebo equivalente por vía oral, gotas disueltas en un vaso de líquido, cada 8 horas: 2-6 años, 5 gotas; 7-12 años, 7 gotas; 13-18 años, 10 gotas.

Se consideró un período de tratamiento de 6 meses, para permitir que el fármaco en estudio actúe sobre el sistema inmunitario, y para poder encontrar diferencias con el grupo placebo en la necesidad final de cirugía en los pacientes. Los tratamientos homeopáticos precisan un espacio superior a los dos meses para conseguir eficacia, por esta razón las evaluaciones se realizaron con esta

periodicidad durante el estudio. Los pacientes permanecieron en seguimiento hasta los 12 meses de su inclusión en el ensayo para valorar la variable principal del mismo.

El interés de este trabajo deriva del hecho de que no existe en España ningún otro ensayo clínico previo que demuestre la eficacia de los medicamentos homeopáticos. Su relevancia biomédica/clínica es que nos puede aportar valiosa información para confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o detectar las reacciones adversas del medicamento en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o eficacia. En nuestro caso, intentamos averiguar si la utilización de Lymphomiosot podía reducir la incidencia de las amigdalectomías en pacientes candidatos a este tipo de cirugía y ser capaz de lograr una disminución en las recidivas de las amigdalitis.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Inmunidad. Órganos y tejidos linfáticos³

1.1.1 Inmunidad

La inmunidad o resistencia es la capacidad de emplear las defensas del organismo para evitar las lesiones o las enfermedades. Los dos tipos de inmunidad son:

- Inmunidad innata o congénita
- Inmunidad adaptativa o adquirida

La **inmunidad innata** (ó inespecífica) comprende las defensas presentes en el momento del nacimiento. Dichas defensas van a persistir durante toda la vida y proporcionan respuestas rápidas al organismo que lo protegerán contra gran número de enfermedades. La inmunidad innata no desarrolla un reconocimiento específico de los microorganismos y actúa contra todos los gérmenes de la misma manera. Además, este tipo de inmunidad no tiene memoria, es decir, no puede recordar un contacto previo con una molécula extraña. Los componentes de la inmunidad innata se encuentran en la primera línea de defensa (piel y mucosas) y en la segunda línea de defensa (células natural killer y fagocitos, sustancias relacionadas con la inflamación, la fiebre y elementos antimicrobianos). Las respuestas de la inmunidad innata configuran un sistema de alarma temprano de la inmunidad y su objetivo es, por un lado, impedir que los microorganismos ingresen en el cuerpo y, por otro, suprimir a los que ya han logrado entrar.

La **inmunidad adaptativa** (específica) engloba aquellas defensas que reconocen a un microorganismo específico que pudo quebrantar las defensas de la inmunidad innata. Se fundamenta en una respuesta específica contra un microorganismo concreto; o sea, se adapta o se adecúa para atacar al microorganismo en cuestión. En contraste con la inmunidad innata, la inmunidad adaptativa responde con mayor lentitud, pero tiene memoria.

El sistema responsable de la inmunidad específica (y de algunas características de la inmunidad innata) es el **sistema linfático**, que está compuesto por linfa, vasos linfáticos, diversas estructuras y órganos que contienen tejido linfático y la médula ósea roja.

El sistema linfático cumple **tres funciones** principales:

- **Drenaje del exceso de líquido intersticial:** No todos los líquidos que se difunden desde el sistema arterial hacia los espacios intersticiales son reabsorbidos por el sistema venoso. Los vasos linfáticos drenan el exceso del líquido intersticial y las proteínas que se filtraron de los espacios tisulares y los retornan a la sangre. Esta actividad ayuda a mantener el balance hídrico del organismo e impide la pérdida de proteínas plasmáticas esenciales.
- **Transporte de los lípidos de la dieta:** Los ácidos grasos no pueden ser captados por el sistema venoso y necesitan otra vía de transporte, función que desarrolla el sistema linfático que, gracias a la estructura de sus válvulas, es capaz de captar estructuras complejas de mayor tamaño. Los vasos linfáticos transportan los lípidos y las vitaminas liposolubles (A, D, E y K) absorbidas por el tubo digestivo hacia la sangre.

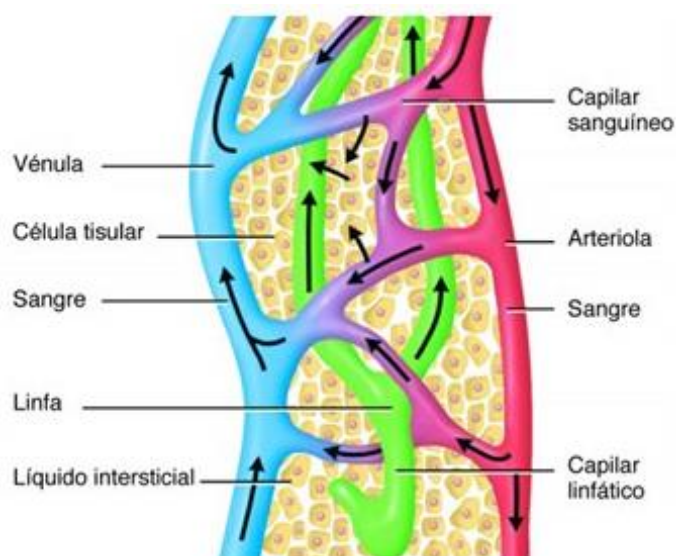


Figura 1: Relación entre los capilares linfáticos, las células tisulares y los capilares sanguíneos⁴

- **Respuestas inmunitarias:** El tejido linfático inicia respuestas inmunitarias muy específicas al encargarse de producir células inmunocompetentes (linfocitos, monocitos y células productoras de anticuerpos).

1.1.2. Órganos y tejidos linfáticos

Todo el sistema linfático es una compleja red formada por muchas estructuras: órganos, tejidos, vasos y conductos linfáticos. Los capilares, los vasos y los conductos linfáticos sólo sirven de transporte. Los órganos, los ganglios y los tejidos linfáticos son los responsables de procesar la linfa y, en su caso, de poner en marcha mecanismos que reaccionen a sus contenidos.

Las funciones inmunitarias pueden tener éxito o fracasar, según la integridad del sistema linfático. Es por ello que debemos hablar con más detalle de los órganos de este sistema.

Los órganos y tejidos del sistema linfático, distribuidos ampliamente en todo el cuerpo, se clasifican en dos grupos de acuerdo con sus funciones:

- **Órganos y tejidos linfáticos primarios**

En ellos se produce la división de las células madre y su maduración para convertirse en células B y T maduras, es decir, aquellos linfocitos que se encargarán de elaborar las respuestas inmunitarias. Dichos órganos son: la médula ósea roja, que se encuentra en los huesos planos y en la epífisis de los huesos largos de los adultos, y el timo. Los linfocitos T se originan en la médula ósea pero maduran en el timo.

- **Órganos y tejidos linfáticos secundarios**

Es en estos donde tienen lugar gran parte de las respuestas inmunitarias, comprenden los ganglios linfáticos, el bazo y los folículos o nódulos linfáticos.

- Los ganglios linfáticos son pequeños centros defensivos situados a lo largo del trayecto de la linfa desde el medio celular hasta el torrente circulatorio.

Poseen muchos vasos aferentes y, en su mayoría, un solo vaso eferente, que pasa a ser aferente del siguiente ganglio. En los ganglios linfáticos se produce el filtrado de las impurezas de la linfa, como bacterias y otros antígenos y el almacenaje y clonación de los linfocitos inmunocompetentes.

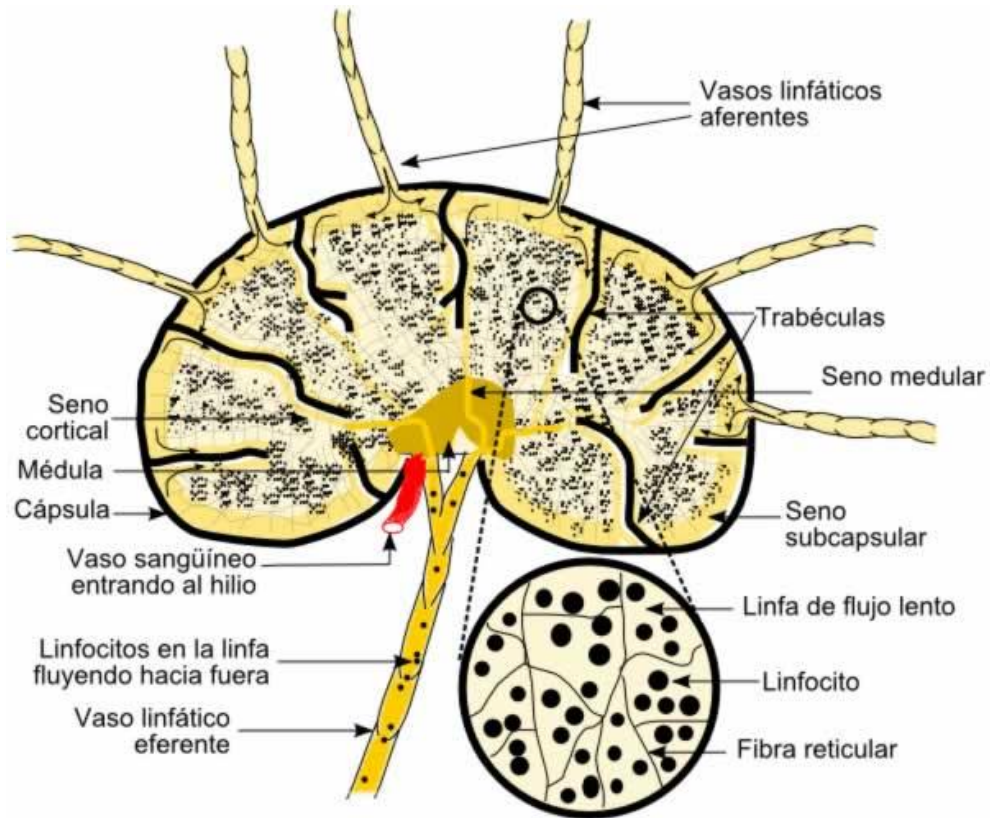


Figura 2: Estructura de un ganglio linfático⁵

- El bazo se considera principalmente un filtro de sangre que retira de la circulación los eritrocitos viejos. Sin embargo, el bazo tiene también funciones linfoides secundarias, pues produce linfocitos, monocitos y anticuerpos.
- Se considera que el timo, los ganglios y el bazo son órganos porque los rodea una cápsula de tejido conectivo, mientras que los folículos no lo son por carecer de ella.
- Los folículos linfáticos son concentraciones ovales de tejido linfático que no están rodeadas por una cápsula. Debido a que se encuentran dispersos en la lámina propia (tejido conectivo) de la mucosa que reviste los aparatos digestivo, urinario, reproductivo y respiratorio, los folículos linfáticos también

se denominan tejido linfoide relacionado con mucosas (MALT). Constituyen la primera barrera de defensa en contacto con los antígenos.

- Aunque muchos folículos linfáticos son pequeños y están aislados, otros forman grandes agregados en partes específicas del cuerpo. Entre éstos se incluyen las placas de Peyer en el íleon. También se encuentran tales cúmulos en el apéndice. En conjunto se denominan GALT (tejidos linfoides asociados a la mucosa digestiva). Las placas de Peyer están formadas por células especializadas que captan antígenos directamente de la luz digestiva y los entregan a las células presentadoras de antígenos (CPA). Los linfocitos B y las células de memoria se estimulan al hallar los antígenos en las placas de Peyer. Estas células pasan después a los ganglios linfáticos mesentéricos, donde se amplía la respuesta inmunitaria. Los linfocitos activados pasan a la sangre por el conducto torácico y llegan hasta el tubo digestivo, donde desempeñan sus funciones efectoras finales.

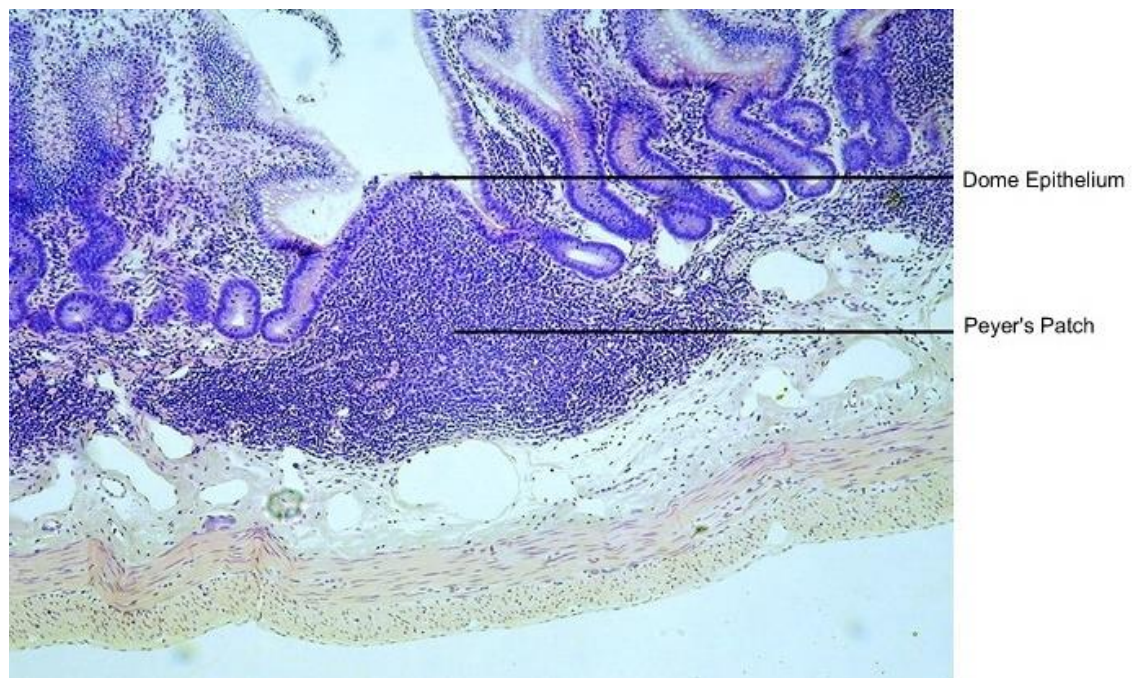


Figura 3: Estructura de las placas de Peyer⁴

- También el apéndice íleocecal está principalmente formado por tejido linfóide y podemos afirmar que su única función conocida es linfática. Podríamos denominar al apéndice la “amígdala abdominal” o “intestinal”.
- Por último, nombrar el tejido linfático asociado a las mucosas de la tráquea y los bronquios (BALT) y el anillo de Waldeyer.

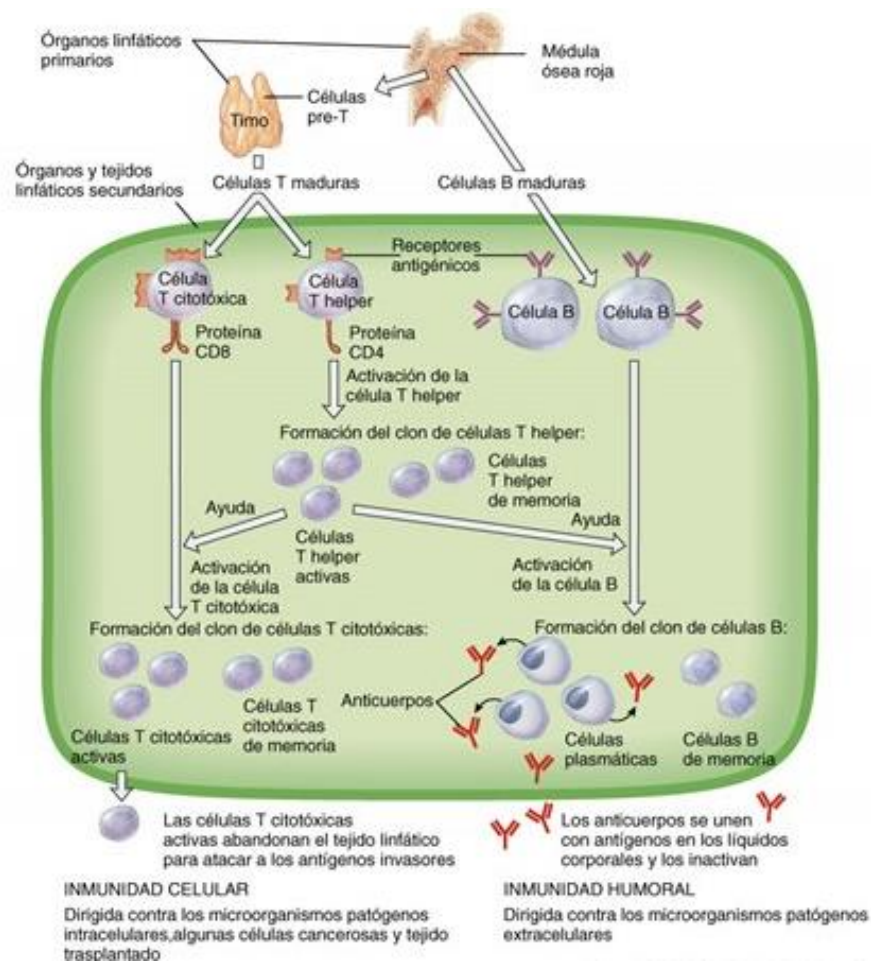


Figura 4: Órganos linfáticos primarios y secundarios, responsables de la inmunidad adaptativa³

1.2. Embriología y anatomía del anillo de Waldeyer

El anillo de Waldeyer es el conjunto de tejido linfóide localizado estratégicamente en la entrada de la vía aerodigestiva, rodeando el istmo de la

bucofaringe y las coanas en la nasofaringe. Se trata de un sistema formado por elementos anatómicos de estirpe linfoide, repartidos a través de la anatomía faríngea. Se dispone en dos formas: amígdalas y red linfática, en íntima conexión funcional.⁶

Este tejido linfoide faríngeo está constituido por las amígdalas palatinas, las adenoides, la amígdala lingual, las bandas laterales faríngeas y discretas acumulaciones linfoides sobre la pared posterior de la faringe. Así pues, las amígdalas están dispuestas estratégicamente para participar en respuestas inmunitarias contra sustancias extrañas inhaladas o ingeridas constituyendo la primera línea de defensa para la entrada de las infecciones respiratorias.

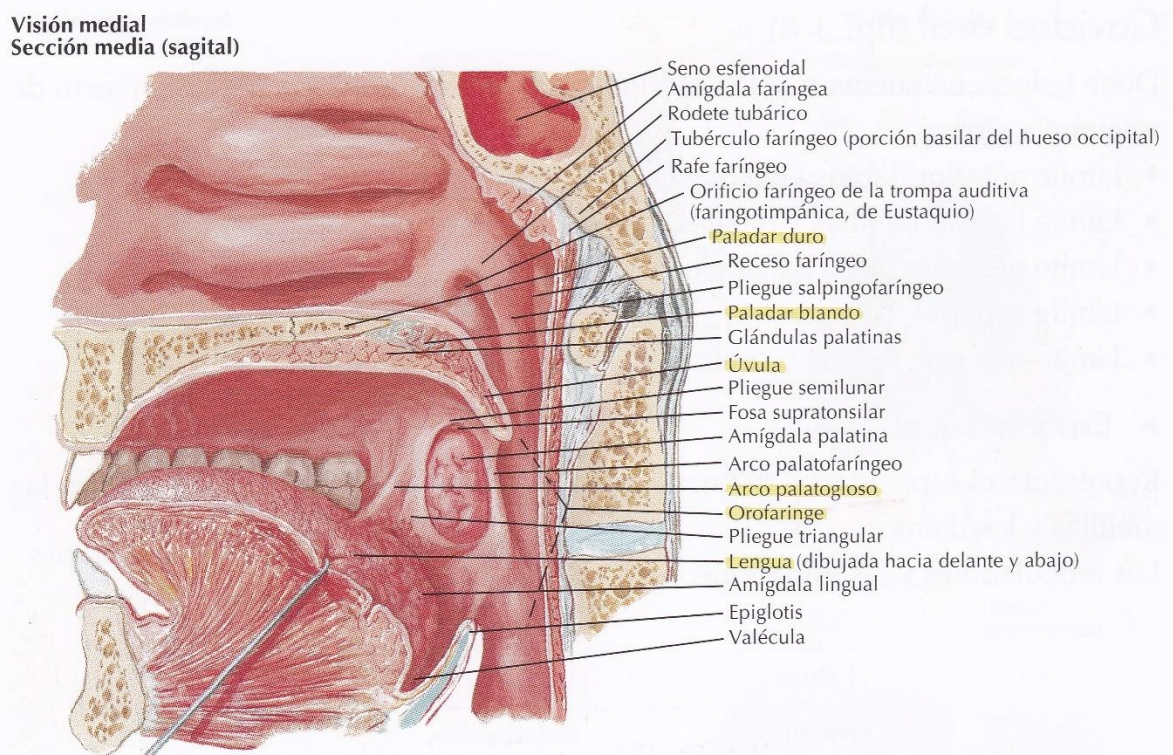


Figura 5: Fauces, sección media (sagital)⁷

1.2.1. Amígdalas palatinas⁸

Las amígdalas palatinas son una acumulación de tejido linfoide y están cubiertas por un epitelio plano estratificado no queratinizado.

1.2.1.1. Embriogénesis de las amígdalas palatinas

Las amígdalas palatinas son órganos que tienen tres orígenes histológicos diferentes:

- Epitelial, que nace del revestimiento de la cavidad buconasal primitiva.
- Estroma mesenquimatoso.
- Células linfoides.

Inician su desarrollo al principio del tercer mes gestacional, a partir de la penetración de 8 a 12 cordones epiteliales sólidos provenientes del endodermo de la porción ventral de las segundas bolsas faríngeas en el mesénquima de las paredes laterales faríngeas.

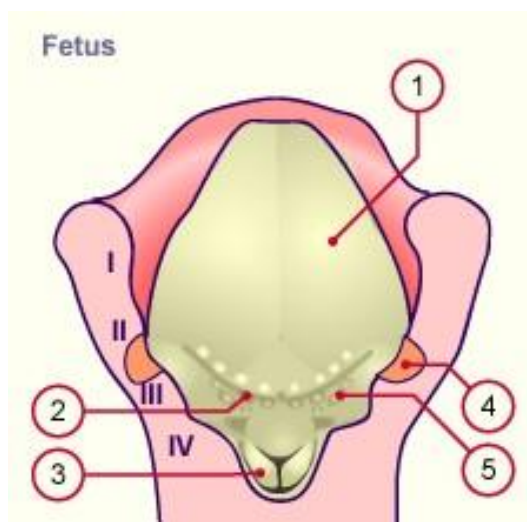


Figura 6: Base de la lengua con el surco terminal⁹

- 1- Lengua
- 2- Surco terminal
- 3- Prominencia aritenoides
- 4- Amígdala palatina
- 5- Papilas caliciformes
- I Arco Faríngeo
- II Arco Faríngeo
- III Arco Faríngeo
- IV Arco Faríngeo

La amígdala lingual se forma en el suelo de la lengua en la región del surco terminal. Como en la amígdala palatina, el revestimiento epitelial crece penetrando en el tejido mesenquimatoso, las células de las porciones centrales de estas cuñas de epitelio mueren y sus restos se esfacelan y desaparecen. De esta forma se constituye

la canalización de las criptas amigdalinas. Estas son delimitadas por tejido linfático rodeado por una capsula de tejido conjuntivo.

El epitelio se diferencia posteriormente en tipo escamoso estratificado no queratinizado. Las criptas pueden ser relativamente simples (como en las amígdalas linguales) o complejas (como en las amígdalas palatinas), dependiendo de si tiene lugar la formación de yemas secundarias de células epiteliales provenientes del crecimiento interno inicial. En el cuarto mes de gestación se produce la infiltración de células linfoides, el 50% linfocitos T y el 50% linfocitos B, con la formación de folículos que ya se encuentran bien constituidos al final del séptimo mes gestacional. Después del nacimiento, las amígdalas continúan su crecimiento y hacen prominencia hacia fuera de la hendidura original hacia la cavidad bucal a la faringe.

1.2.1.2. Anatomía de las amígdalas palatinas

Las amígdalas palatinas corresponden a tejido linfático encapsulado, cubierto por un epitelio plano pluriestratificado¹⁰. Se localizan en la pared lateral de la orofaringe, en la fosa amigdalina; su lecho es el músculo constrictor superior de la faringe y se ubican entre el pilar anterior formado por el músculo palatogloso y el pilar posterior formado por el músculo palatofaríngeo. La cápsula que limita la pared lateral de las amígdalas es una continuación delgada de la aponeurosis faringobasilar, conformada por tejido conectivo laxo fibroso.

La arquitectura amigdalina se basa en criptas, que aumentan el área de contacto con antígenos y centros germinales. Gracias a estudios de algunos investigadores (Ishikawa et al.) se puso en evidencia la producción de inmunoglobulinas por las amígdalas (Ig A, Ig M, Ig G, Ig E e Ig D). Se comprobó que las inmunoglobulinas se encontraban tanto en la superficie epitelial como en el parénquima; Ig A en la superficie de epitelio y subepitelio, Ig G en el subepitelio y en el folículo germinativo, Ig M en las criptas amigdalinas, y la Ig E e Ig D diseminadas por todo el tejido.

La morfología de adenoides y amígdalas es diferente: las amígdalas están recubiertas por un epitelio superficial pluriestratificado, tienen de 10 a 20 invaginaciones que forman un verdadero sistema críptico a través de sus ramificaciones, criptas que tienen un papel importante en la captación del antígeno, con un epitelio que las recubre distinto al de la superficie, reticulado. En este epitelio se encuentran linfocitos, linfoblastos, plasmocitos, plasmoblastos y macrófagos. Macroscópicamente las criptas se asemejan a orificios en la superficie amigdalina y su presencia hoy representa un tejido amigdalino activo y no un signo de infecciones recurrentes.

La luz de las criptas suele estar ocupada por células epiteliales descamadas, linfocitos, microorganismos y materiales secretados. Una acumulación excesiva de tales materiales se conoce como *caseum*, que puede dar lugar a halitosis y a molestias locales, y con el tiempo se puede calcificar.

Las amígdalas son más activas en la infancia con involución hacia la adolescencia. Probablemente, la disminución en el tamaño se asocia a una disminución en la función inmunológica. En la amigdalitis recurrente, la situación es diferente, ya que la inflamación crónica afecta principalmente el transporte de antígenos y, en consecuencia, se reduce la estimulación de linfocitos.

La irrigación arterial es aportada por cuatro ramas de la carótida externa (arterias facial, lingual, faríngea ascendente y maxilar interna). La arteria carótida interna, que no origina ramas en el cuello, ni aporta irrigación a la amígdala, se localiza a 2,5 cm. por detrás y afuera en el espacio parafaríngeo.

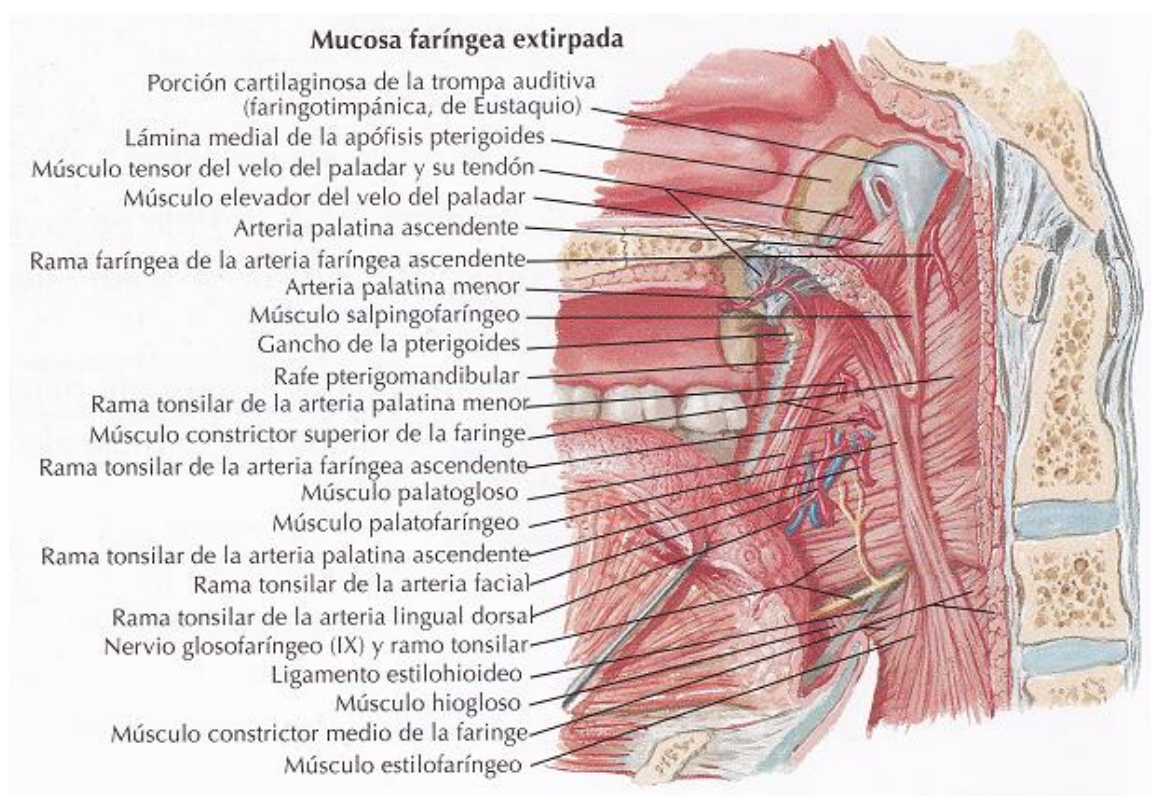


Figura 7: Fauces, sección media con la mucosa faríngea extirpada, se observan las ramas tonsilares de las arterias facial, lingual dorsal, así como el ramo tonsilar del nervio glossofaríngeo (IX)⁷

El drenaje venoso se realiza a través del plexo venoso por las venas faríngeas y linguales hacia la yugular interna. Sus linfáticos eferentes drenan hacia los ganglios yugulo-digástricos, carecen de linfáticos aferentes, por lo que las metástasis son inusuales.

El suplemento nervioso tiene lugar a través de ramas amigdalinas provenientes del glossofaríngeo (IX) en el polo inferior y posterior de la amígdala y a través de ramas descendentes del nervio palatino menor, provenientes del ganglio pterigopalatino. El nervio glossofaríngeo resulta frecuentemente irritado después de una amigdalectomía y produce una pérdida transitoria del gusto en el tercio posterior de la lengua, así como otalgia referida por irritación de su rama timpánica. El tejido amigdalino está inervado además por las divisiones adrenérgicas y colinérgicas del sistema nervioso autónomo.

1.2.2. Amígdalas faríngeas (adenoides)

Las amígdalas faríngeas, adenoides o amígdalas de Luschka forman la parte superior central linfoide del anillo de Waldeyer.

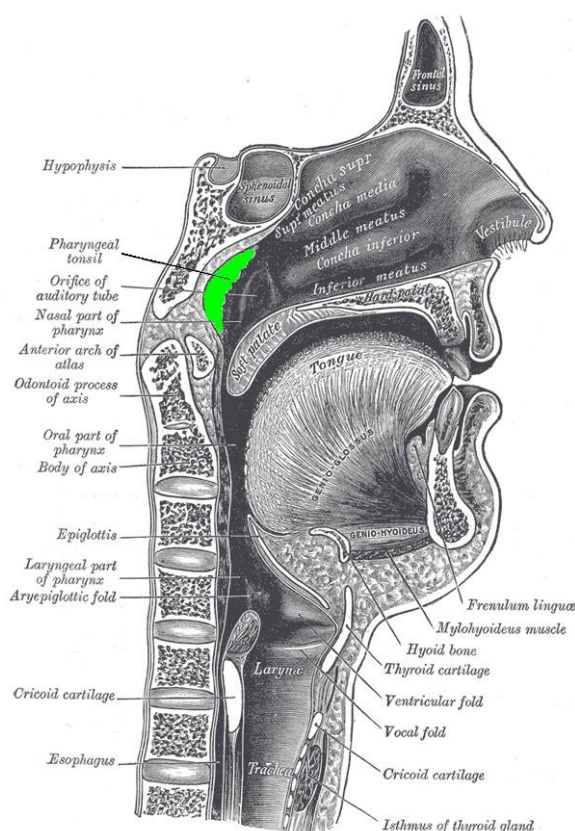


Figura 8: Amígdala faríngea¹¹

1.2.2.1. Embriogénesis de las amígdalas faríngeas

Las adenoides se desarrollan en el tercer mes de gestación, como una estructura en la línea media originada por la fusión de dos primordios laterales en forma de cordones de células epiteliales en estrecha relación con glándulas mucosas, rodeadas por vasos sanguíneos en un mesénquima laxo sin formación de una cápsula verdadera. Durante el cuarto mes aparecen vasos linfáticos y aumentan los primordios glandulares en número y en complejidad, ramificándose y presentando señales de actividad secretora; ocurre infiltración intensa por células linfoides. En el

quinto mes aparecen unos doce pliegues sagitales poco profundos, que son los comienzos de las criptas faríngeas. Estos pliegues están cubiertos de un epitelio que, posteriormente, se diferencia en tipo respiratorio ciliado pseudoestratificado con células caliciformes; alrededor de los conductos glandulares, los linfocitos atraviesan el epitelio y se organizan en folículos linfáticos diseminados; también penetran en el epitelio de la nasofaringe. Los pliegues amigdalinos se hacen más profundos durante el sexto mes y se constituye una amígdala completamente desarrollada en el séptimo mes gestacional. Desde el nacimiento continúan creciendo hasta la infancia en relación con procesos infecciosos o inflamatorios, pudiendo causar algún grado de obstrucción de la vía aérea.

Su función inmunológica la realizan células B que representan el 55-60% de la población linfoide y producen inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM, IgD; por células T que constituyen el 40% de la producción linfoide y producen interferón gamma; y por 3% de células plasmáticas.

1.2.2.2. Anatomía de las amígdalas faríngeas

Las adenoides ocupan la pared posterior de la nasofaringe. Están cubiertas por epitelio pseudoestratificado ciliado y, a diferencia de las criptas, presentan invaginaciones en forma de pliegues sin ramificaciones. Los adenoides, al tener epitelio respiratorio, producen Ig A secretora (IgAS), que tiene gran importancia como primera barrera de defensa. Es importante entonces pensar que adenoides y amígdalas son órganos inmunológicamente activos y que, a través de infección o hiperplasia, refuerzan la inmunidad de la totalidad del tracto aerodigestivo superior.

La etapa de mayor crecimiento de este tejido es entre los 3 y 6 años de edad, hacia la pubertad este tejido entra en una etapa de regresión. Posteriormente las adenoides se atrofian de manera gradual, la nasofaringe crece y la vía aérea se amplía.

La irrigación sanguínea y el drenaje provienen de la arteria faríngea ascendente, la arteria palatina ascendente, ramas faríngeas de la arteria maxilar, la arteria del

canal pterigoideo y troncos contribuyentes del tronco amigdalino de la arteria facial. El drenaje venoso va a parar desde el plexo faríngeo y pterigoideo a las venas yugular interna y facial. El drenaje linfático es hacia los ganglios retrofaríngeos y faringomaxilares. La inervación proviene del plexo faríngeo.

1.2.3. Amígdalas lingual y tubárica

Las amígdalas linguales son estructuras pares, situadas en la superficie faríngea de la lengua, que deriva de la eminencia hipobranquial.

1.2.3.1. Embriogénesis de la amígdala lingual

La parte posterior de la lengua está cubierta de células epiteliales de origen endodérmico y, durante el quinto mes de desarrollo, es infiltrada por células linfoides que se organizan en folículos. Las criptas de la amígdala lingual no aparecen hasta el nacimiento y son menos profundas y menos complejas que las de las amígdalas palatinas. El epitelio escamoso es de origen endodérmico.

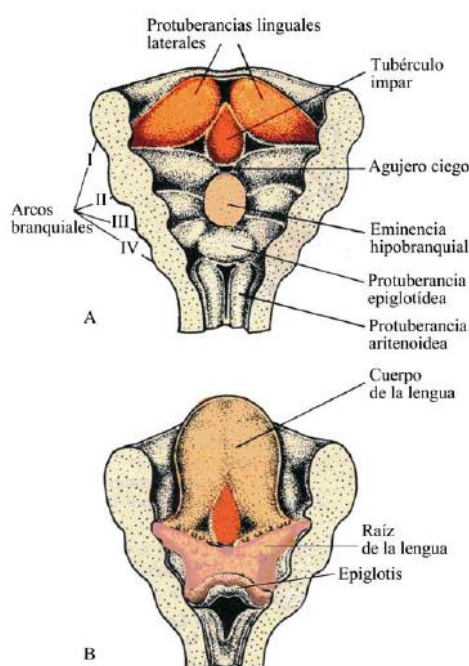


Figura 9: Desarrollo de la lengua¹²

1.2.3.2. Anatomía de la amígdala lingual

Los nódulos linfoides están organizados a lo largo y alrededor de las criptas y a partir de ellas se han infiltrado linfocitos en el epitelio, han invadido criptas y han escapado a la superficie lingual.

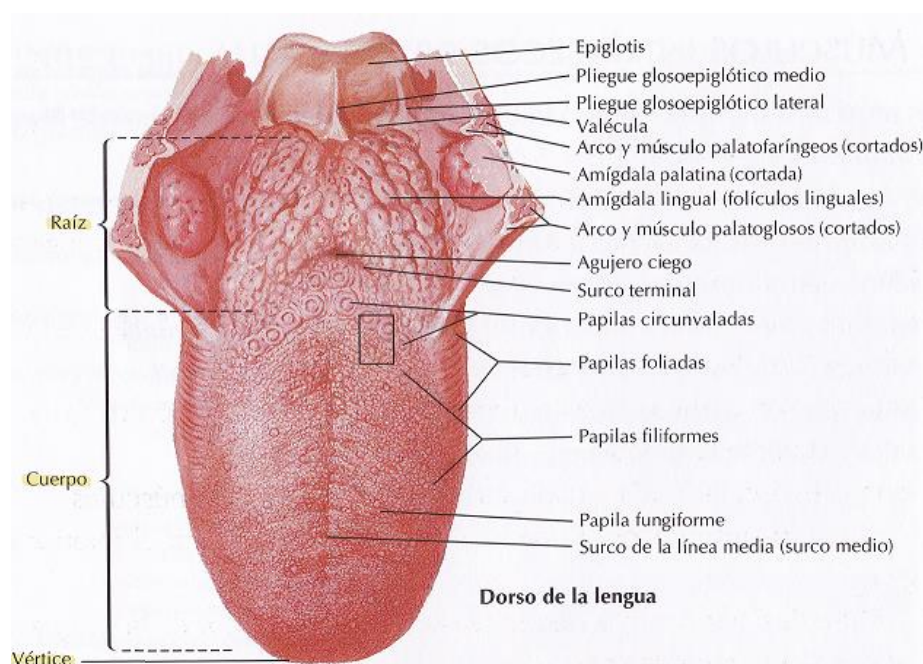


Figura 10: Cara dorsal de la lengua con la amígdala lingual⁷

La irrigación sanguínea procede de las arterias regionales de la base de la lengua (lingual, faríngea ascendente, rama amigdalina de la facial); el drenaje venoso es por vía del plexo lingual. Los vasos linfáticos eferentes de la parte dorsal de la lengua, incluida la amígdala lingual, drenan en los ganglios cervicales profundos, entre los ganglios yugulodigástricos y yugulo-omohioideos. El glossofaríngeo es el principal nervio de la región.

1.2.3.3. Embriogénesis de las amígdalas tubáricas

Las amígdalas tubáricas o de Gerlach están situadas en la fosita de Rosenmüller. Surgen como acumulaciones linfoides alrededor de las aberturas proximales de las trompas de Eustaquio. Su desarrollo se relaciona con la primera bolsa faríngea.

La función inmunológica de todo este sistema linfoide varía con la edad. El tejido linfoepitelial del anillo de Waldeyer ya existe en el embrión, pero su constitución definitiva con folículos linfoides secundarios se produce tras el nacimiento, por el contacto con los gérmenes del medio ambiente. En esta localización, existe un verdadero contacto entre el material antigénico y el sistema vascular, que favorece la formación de anticuerpos en el niño. Este tejido linfoide se desarrolla hasta alcanzar un máximo alrededor de los 5 años, iniciando posteriormente un proceso de atrofia que se acelera a partir de la pubertad. La extirpación de parte de este tejido da lugar a la hipertrofia compensadora del resto y no tiene consecuencias inmunológicas negativas para el niño.

El proceso fisiológico por el que se ponen en contacto el antígeno y el tejido linfoide se denomina simbiosis linfoepitelial; gracias a ella, los linfocitos reconocen el antígeno. La acción inmunitaria se basa en la producción de inmunidad humoral (linfocitos B) e inmunidad celular (linfocitos). A lo largo de la vida hay una regresión anatómica y funcional de estos órganos linfoides que es muy marcada a partir de los 7 años. El tejido linfoide es sustituido progresivamente por tejido fibroso. En esta edad, por ejemplo, la amígdala faríngea inicia su desaparición, si bien con relativa frecuencia se constata en el adulto la persistencia de restos adenoideos. Las amígdalas palatinas involucionan en el transcurso de la vida.

En niños hasta los 5-6 años predomina la inflamación de la amígdala faríngea o adenoides; en niños entre 3 y hasta 12 años tienen particular importancia las amígdalas palatinas, cuando son más frecuentes las infecciones de vías respiratorias superiores, creciendo estas estructuras en relación con su actividad inmunológica, para más tarde sufrir una lenta involución a partir de los 12-15 años de edad. El tejido linfoide lingual persiste activo durante más tiempo, hasta la edad adulta, etapa en la que es más común la amigdalitis lingual.

1.2.4. Microbiología

Existe flora normal desde las primeras 12-24 horas de vida extrauterina en la cavidad oral, orofaringe y nasofaringe. Los *Staphylococcus* son los primeros gérmenes en aparecer. La región se encuentra colonizada en pacientes sanos por bacterias anaerobias (*Bacteroides*, *Lactobacillus* y *Actynomices*) y aerobias (*Staphylococcus*) como gramnegativas (*Haemophilus*). La flora normal parece proporcionar al individuo una barrera resistente y eficaz contra algunos gérmenes.

1.3. Amigdalitis

La amigdalitis es la inflamación de las amígdalas palatinas en respuesta a una infección; puede resultar afectado simultáneamente el resto del tejido linfoide del anillo de Waldeyer, la mucosa faríngea o existir predominio clínico de las amigdalitis palatinas.



*Figura 11: Faringoamigdalitis*¹³

1.3.1. Incidencia

Existe una elevada prevalencia de infecciones respiratorias altas en todas las edades, especialmente frecuentes entre el grupo de preescolares y escolares. Las guarderías y el hacinamiento son causa de infecciones frecuentes y recurrentes de las vías respiratorias.

1.3.2. Etiología y epidemiología

Muchos agentes patógenos pueden provocar inflamación de las estructuras del anillo de Waldeyer y de la mucosa faríngea. El 80% de las faringoamigdalitis agudas son virales y el 20% restante son causadas por bacterias.

La etiología de la faringoamigdalitis aguda se relaciona con la edad. Entre los niños menores de 3 años, los patógenos más habituales son los virus. Prácticamente todos los virus que afectan al aparato respiratorio pueden producir amigdalitis. El adenovirus es el agente causal viral más frecuente, aunque la amigdalitis puede ser provocada por otros virus como rinovirus, sincitial respiratorio y parainfluenza. El virus de Epstein-Barr produce mononucleosis infecciosa y el virus Coxsackie ocasiona herpangina. Los cuadros de amigdalitis viral son autolimitados y requieren únicamente manejo sintomático.

Entre los 5 y 10 años, los gérmenes más frecuentes son las bacterias, y en especial el estreptococo betahemolítico del grupo A (*Streptococcus pyogenes* o SBHGA). Éste puede llegar a constituir el 40 % de todos los casos de faringoamigdalitis en las consultas de pediatría. Puede ser patógeno único o presentarse más comúnmente como parte de una infección polimicrobiana.

Otras bacterias menos frecuentes que podemos encontrar son: estreptococos de los grupos C y D, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *C. pneumoniae*, estafilococos, bacterias anaerobias, etc. También se ha comunicado la presencia de bacterias mucho más raras, como *Actinomyces* (formas de amigdalitis crónicas pseudotumorales).

1.3.3. Patogénesis

Incluye la exposición a portadores de bacterias patógenas o la proliferación de los propios microorganismos que forman parte de la flora bucofaríngea o persisten en el interior de las criptas amigdalinas que se tornan virulentos. Puede haber reservorio intracelular de bacterias. Dado que la orofaringe está colonizada por

múltiples bacterias, casi todas las infecciones son polimicrobianas; la interacción entre los microorganismos suele ser de tipo sinérgico y se debe a la protección mutua contra la fagocitosis, la producción de factores esenciales de crecimiento y la disminución del valor de óxido-reducción en tejidos del huésped. Estas infecciones se ven favorecidas por cualquier disminución de los sistemas de inmunidad sistémica o local, o por cambios en el microambiente faríngeo.

Se ha demostrado un aumento de la adherencia y colonización por bacterias, especialmente entéricas gramnegativas y por *Stafilococcus Aureus*, durante el curso de infecciones virales de la vía aérea superior. Las bacterias capsuladas (*Haemophilus*) producen estearasas específicas, que pueden provocar una deficiencia relativa de inmunoglobulina A y disminuir la resistencia local a infecciones. Las infecciones respiratorias se hacen más frecuentes a partir de los tres meses de edad, cuando se ha perdido la inmunidad pasiva de la madre y aún no se tiene la inmunidad adquirida adecuada.

1.3.4. Cuadro clínico

La presentación clínica incluye dolor faríngeo a la deglución, fiebre y puede acompañarse de otalgia refleja y malestar general. Las amígdalas se encuentran eritematosas, aumentadas de volumen y puede haber exudado amigdalino, purulento y petequias periamigdalinas; es común la linfadenopatía cervical a nivel yugulo-digástrico. Habitualmente el proceso se autolimita en un período de 5-7 días.

Clásicamente se han descrito dos grandes grupos de amigdalitis: víricas y bacterianas.

1.3.4.1. Amigdalitis víricas

También se denominan eritematosas. El período de incubación es corto (2-3 días), aparece malestar moderado y febrícula con inicio abrupto. Puede aparecer otalgia refleja, tos y obstrucción nasal. En la faringe se observa un enrojecimiento difuso, aunque en el 65 % de los casos puede aparecer amigdalitis exudativa.

Las adenopatías cervicales suelen ser del triángulo posterior (esternocleidomastoideo, trapecio, clavícula). La analítica es casi normal o con predominio de linfocitos.

1.3.4.2. Amigdalitis bacterianas

Su inicio es abrupto y causan fiebre de 39-40°C. La faringoscopia revela una amigdalitis exudativa, leucocitosis entre 12.000 y 20.000 y adenopatías de Küttner (subangulomandibulares). Éstas son las que pueden dar lugar a las complicaciones más importantes.

1.3.5. Diagnóstico

El diagnóstico de amigdalitis se establece en base al cuadro clínico; la etiología específica sólo puede identificarse por pruebas serológicas, cultivos o ambos. El estreptococo beta hemolítico grupo A es la causa bacteriana más común de faringoamigdalitis y la única que tiene indicación clara para la terapia antibiótica.

Existen tres métodos diferentes para el diagnóstico de laboratorio de la faringoamigdalitis estreptocócica:

- Cultivo
- Pruebas de detección rápidas del antígeno
- Pruebas del ácido nucleico.

La principal desventaja de los métodos rápidos con respecto al cultivo es su menor sensibilidad.

Para el diagnóstico inmediato específico de amigdalitis estreptocócica se han desarrollado pruebas inmunológicas específicas que se pueden realizar en el consultorio de manera ambulatoria, como el “Quick Strep A Test”, en la que se toma exudado de las amígdalas y se mezcla con el antígeno específico y, en caso de ser positivo, causa aglutinación del reactivo. La sensibilidad con este método oscila entre 88.6% y 94.8% comparado con el cultivo y la especificidad es mayor del 97%. Además,

el tiempo para completar el procedimiento es de casi la mitad de lo que tarda el cultivo tradicional (3 minutos versus 7 minutos, respectivamente).¹⁴

El frotis con cultivo de la superficie de las amígdalas también puede revelar el agente causal, pero este resultado puede demorarse hasta 48 horas. Dada la naturaleza polimicrobiana, muchas veces resulta difícil interpretar los datos derivados de muestras clínicas obtenidas de la superficie mucosa y luego diferenciar entre gérmenes que son colonizadores y los que son invasores.

La determinación de antiestreptolisinas se realiza en casos de faringoamigdalitis recurrente en presencia de un cuadro clínico sugestivo de fiebre reumática, constituyendo, en caso de encontrarse elevada, un criterio menor de Jones. No es útil llevarla a cabo como prueba de tamizaje, ya que estas inmunoglobulinas se encuentran elevadas en respuesta a cualquier infección estreptocócica dentro de los tres meses previos. Sus niveles normales son de menos de 300 U Todd. Por otra parte, la determinación de la VSG y de la proteína C reactiva y otros reactantes de fase aguda resulta inespecífica y las pruebas se alteran en presencia de cualquier estímulo inflamatorio, incluso no infeccioso, por lo que no son útiles para el diagnóstico, aunque pueden serlo para el seguimiento de la actividad inflamatoria. En algunos casos de infección crónica o recurrente es útil determinar los niveles de inmunoglobulina.

1.3.6. Formas clínicas

1.3.6.1. Amigdalitis aguda

Se trataría de cuadros aislados de amigdalitis virales o bacterianas, producidas por contagio. Estos cuadros no tendrían por qué repetirse más de 5 veces en cada invierno y, en general, estarían separados por un período asintomático, ya que se trataría de nuevas infecciones. Cada episodio correspondería a las descripciones realizadas con anterioridad.

1.3.6.2. Amigdalitis de repetición

También es denominada **amigdalitis recurrente** infantil. Existen varias teorías respecto a la causa de la repetición de estos episodios de amigdalitis. Entre ellas destaca la teoría del fallo en la erradicación del estreptococo por el tratamiento antibiótico.

1.3.6.3. Amigdalitis crónica

Es un cuadro clásico, pero discutido en la actualidad, que no está bien caracterizado clínicamente. Se trataría, en todo caso, de un cuadro muy poco frecuente en el que podrían aparecer microabscesos en el fondo de criptas obstruidas, con mantenimiento del germen.

Clínicamente, aparecería molestia crónica de garganta y fiebre intermitente. La amigdalitis crónica es una entidad en la que los pacientes refieren odinofagia, anorexia, halitosis, disfagia y eritema faríngeo y, ocasionalmente, cursa con adenomegalias yugulo-digástricas. Está causada por agentes polimicrobianos aerobios y anaerobios como *Prevotella* y *Fusobacterium* (75% productores de beta-lactamasa); asimismo, se ha asociado con cuadros de reflujo gastroesofágico y con rinofaringitis atrófica. En estos casos se indica la realización de cultivos.

1.3.6.4. Portadores sanos

Se trata de pacientes en los que se cultiva el estreptococo del frotis faríngeo, pero no presentan seroconversión ni clínica. En general no requieren tratamiento, salvo en algunos casos especiales como antecedentes de fiebre reumática, infección familiar recurrente, o si se plantea amigdalectomía.

1.3.7. Complicaciones

Existen complicaciones supuradas de las amigdalitis agudas, causadas por la extensión del proceso infeccioso, y complicaciones no supuradas, provocadas por una respuesta inmunológica, específicamente hacia el componente M capsular que

determina la antigenicidad y virulencia de los estreptococos alfa-hemolíticos grupo A; ambos tipos de complicaciones tienen morbilidad significativa.

Las **complicaciones supuradas** incluyen:

- Abscesos periamigdalinos
- Linfadenitis cervical supurada
- Abscesos profundos de cuello.

Las **complicaciones no supuradas** incluyen:

- Fiebre reumática: con una frecuencia de 0,3%, en los casos esporádicos, y hasta de 3% durante epidemias de amigdalitis por estreptococos beta-hemolíticos grupo A. La incidencia reportada es de 1 caso por c/200.000 niños en edad escolar/año.
- Glomerulonefritis postestreptocócica: son nefrogénicas el 1% de las cepas faríngeas de los estreptococos beta-hemolíticos. El riesgo es de un 24% después de exposición a cepas nefrogénicas.

1.3.7.1. Absceso periamigdalino

En esta entidad la infección se extiende más allá de la cápsula amigdalina; por lo general se limita al lecho amigdalino entre la cápsula y los músculos del lecho. Se caracteriza por eritema regional y aumento de volumen amigdalino con medialización de la amígdala del lado afectado; el pilar anterior se encuentra abombado al igual que la porción lateral del paladar blando. En los pacientes se encuentra estado general quebrantado y, ocasionalmente, pueden presentar trismus, el cual no es muy significativo; en caso de presentar trismus importante, se debe considerar la extensión del proceso hacia espacios profundos como el masticatorio o el parafaríngeo.



Figura 12: Absceso periamigdalino¹⁵

El diagnóstico se realiza con la exploración clínica y se confirma con la punción, extrayendo material purulento. Se sugiere la descompresión del espacio con una incisión sobre la mucosa en el sitio de mayor fluctuación donde, con la misma aguja de punción, se traza la incisión y posteriormente se diseca verticalmente con una pinza de Kelly, drenando el material purulento.

La flora bacteriana cultivada de los abscesos periamigdalinos es mixta; entre los aerobios destacan en orden descendente: estreptococos beta hemolíticos grupo A, *S. aureus* y *H. influenzae*; entre los anaerobios, también en orden descendente de frecuencia, se encuentran *Fusobacterium sp*, *Prevotella* y *Porphyromonas sp*, *Bacteroides sp*, *Prevotella oralis* y *Chlostridium sp*.

1.4. Tratamiento de la amigdalitis

El objetivo fundamental del tratamiento va dirigido a la reducción del curso clínico de la enfermedad (atenuar los síntomas), la reducción de complicaciones y erradicación del germen causal.

En las amigdalitis eritematosas de etiología viral y como tratamiento coadyuvante de una faringoamigdalitis estreptocócica, es fundamental establecer un tratamiento sintomático para alivio de las molestias orofaríngeas y la fiebre: reposo, gargarismos con antisépticos locales, hidratación adecuada, y el uso de analgésicos–

antipiréticos tipo paracetamol, ibuprofeno, evitando el uso de ácido acetilsalicílico en niños. Es posible el uso de un antiinflamatorio, asociándolo, de ser necesario, a un protector gástrico. Las primeras 48-72 h se sugiere una dieta de fácil masticación, e incluso líquida, a temperatura templada.¹⁶

1.4.1. Tratamiento clásico antibiótico

Si se sospecha faringoamigdalitis estreptocócica, se debe realizar una prueba de diagnóstico rápido y, si resulta positiva, comenzar tratamiento antibiótico. En los casos de amigdalitis bacteriana, existen una serie de razones para establecer un tratamiento con antibióticos:

- **Erradicar la presencia del agente causal:** ya que la persistencia del *S. Pyogenes* (Beta hemolítico grupo A) en la faringe se considera un importante factor de riesgo de fiebre reumática.
- **Prevenir las complicaciones supurativas locales:** especialmente el absceso periamigdalino, el absceso retrofaríngeo y la linfadenitis cervical supurada.
- **Evitar el contagio:** se ha comprobado que el tratamiento adecuado logra la negativización del cultivo en las primeras 24 horas en el 97% de los casos, minimizando el riesgo de contagiar a familiares o compañeros.
- **Prevenir complicaciones sistémicas,** como la sepsis o el síndrome del shock tóxico estreptocócico.
- **Prevenir las complicaciones no supurativas diferidas,** como la fiebre reumática o la glomerulonefritis postestreptocócica.
- Además, el tratamiento antibiótico produce una más **rápida resolución de los síntomas**, acortando el curso clínico de la enfermedad, especialmente si se instaura de forma precoz.¹⁷

Por lo general, el tratamiento antibiótico se inicia empíricamente en base a la bacteriología conocida. La penicilina ha sido el tratamiento de elección, por su relación coste/beneficio, con un índice de curación reportado de 88%; puede administrarse penicilina V por vía intramuscular (40.000-80.000 U/kg/10 días) o penicilina benzatínica en monodosis, acompañada de analgésicos antipiréticos. Por

vía oral se puede administrar 250 mg cada 8 h., en menores de 5 años y 500 mg cada 8 h., por encima de esta edad, durante 10 días.

El tratamiento médico se ha visto dificultado por la incrementada resistencia a antibióticos y a la aparición de nuevos microorganismos patógenos como el *Arcanobacterium haemolyticum*, que causa el 2,5% de los casos de faringitis, especialmente en el grupo de adolescentes y adultos jóvenes.

Sobre los fracasos terapéuticos en la faringoamigdalitis causada por estreptococos betahemolíticos del grupo A, que se han visto incrementados en los últimos 10-15 años, se considera que no son causados en su mayoría por una resistencia propia del microorganismo a la penicilina, sino por la presencia de beta-lactamasas producidas por otras bacterias en infecciones mixtas y las generadas por la propia flora faríngea, especialmente anaerobios y *Staphylococcus aureus*. En estos casos, se considera el uso de cefalosporinas de primera generación (cefalexina o cefadroxilo), antibióticos resistentes a beta-lactamasas (amoxicilina+ácido clavulánico 40 mg/kg/día) durante 10 días; en caso de infecciones por bacterias gramnegativas como *H. influenzae* y *M. catarrhalis*, que son productoras en un alto porcentaje de beta lactamasas, es útil la acetil-cefuroxima a razón de 30 mg/kg/día.

TRATAMIENTO MÉDICO		
LUGAR DE LA INFECCION	ELECCION INICIAL	ALTERNATIVAS
Amigdalitis-adenoiditis	Cefalexina	Amoxicilina+ácido clavulánico, Clindamicina, Claritromicina
Faringitis estreptocócica	Penicilina	Cefalexina, Cefnidir, Clindamicina
Faringitis (gonorrea-chlamidia)	Ceftriaxona, Cefixima, Ciprofloxacina	Ofloxacina+Doxiciclina
Absceso periamigdalino	Clindamicina	Amoxicilina+ácido clavulánico, Cefalexina+metronidazol

*Tabla 1: Tratamiento antibiótico de la faringoamigdalitis*⁸

En caso de alergia a la penicilina, son útiles los macrólidos y los ketólidos, que son especialmente benéficos en casos de bacterias atípicas que usualmente son resistentes a la penicilina.

El índice de erradicación reportado con la penicilina V es de 80-90%, con recurrencia de 6-10%. El índice de curación con clindamicina es del 93%, con erradicación de 88% como tratamiento secundario después de un tratamiento fallido

con penicilina V. El índice de erradicación con amoxicilina+ácido clavulánico es de 96%, con recurrencia de 9% a 1 año.

El tratamiento antibiótico del absceso periamigdalino incluye penicilina asociada con clindamicina, o metronidazol, o cloranfenicol, o como único antibiótico amoxicilina clavulanato. De preferencia estos antibióticos deben ser usados en las fases tempranas de la enfermedad, ya que una vez formado el absceso este debe drenarse. Algunos autores sugieren esteroides sistémicos (nivel evidencia B). Se recomiendan además medidas de higiene local.

1.4.2. Tratamiento quirúrgico: amigdalectomía¹⁸

La amigdalectomía es la escisión de las amígdalas palatinas. La amigdalectomía y adenoidectomía son los dos procedimientos quirúrgicos más realizados en el mundo occidental. De los pacientes que se operan, en el 68% de los casos se realiza adenoamigdalectomía, adenoidectomía en el 24% y sólo amigdalectomía en el 8%⁸. La amigdalectomía es frecuente en el paciente preescolar, declina posteriormente y vuelve a incrementarse en el adolescente.

La operación amigdalina es un procedimiento muy antiguo. Se tienen datos de descripciones en el año 3000 a.C. En el siglo I d. C., Aulus Cornelius Celsus describió una súbita remoción del tejido amigdalino usando únicamente las manos.^{19 20}



Figura 13: Imagen del médico Aulus Cornelius Celsus²¹

Durante la Alta Edad Media, los médicos griegos bizantinos realizaron y documentaron operaciones de laringe y faringe. En el siglo VII, el cirujano y escriba griego Paulus Aegineta (625-690 d. C.), utilizó instrumentos especiales para un tipo de cirugía que denominó “amigdalectomía”. Se trataba de pinzas y tijeras con su extremo redondo y ahuecado para retirar de manera precisa dicho tejido²². También podemos encontrar datos de estas técnicas en el *Tratado de Medicina* del médico árabe Albucasis a principios del siglo XI d. C.²³

En la Edad Moderna, Andrés Vesalio (1514-1564) fue el primero en dibujar las amígdalas palatinas en un atlas del cuerpo humano. En su libro *De Humani Corporis Fabrica*, Vesalio propuso también el término “amygdala”²⁴. Pero la descripción precisa de la región faríngea y sus amígdalas en una ilustración la realizó Duverney en 1761.

En 1757, Caque de Reims describió la primera amigdalectomía, pero el procedimiento era en realidad una amigdalotomía, en la cual se extirpaba solamente la porción de amígdala que sobresalía de los pilares amigdalinos²⁵. A finales del siglo XVII, los cirujanos Paré, Heister y Scultetus, configuraron instrumentos circulares para realizar una necrosis avascular por estrangulación, mientras que otros autores reportan el uso de guillotinas orales para la uvulectomía-amigdalectomía.



Figura 14: Retrato del cirujano Ambroise Paré²⁶

El uso de cordones, cuerdas e hilos quirúrgicos para estrangular estas glándulas fue promovido por su aparente facilidad, lo que llevó a que charlatanes como los “cirujanos” barberos no entrenados experimentaran con pacientes. Este método dejó de usarse cuando la manipulación del acero preparó los primeros instrumentos para extirpar las amígdalas. Estos instrumentos aceleraban el procedimiento, lo cual era beneficioso para el paciente.

Durante el final del siglo XVIII y el inicio del XIX se utilizó un primitivo tonsilotomo (inventado por Paré y Scultetus, modificado en 1828 por el estadounidense Philip Syng Physick). La mayor parte de las intervenciones se realizaban con tonsilotomos que tenían un mecanismo de corte tipo guillotina²⁷. Algunos de los tonsilotomos confeccionados a mediados del siglo XIX e inicios del XX se atribuyen a Fahnestock (1832), McKenzie (1880), Sluder (1911), Brunings (1908), Robert y Collin, Meyer (1867), Broca, Mathieu, Windler, Laroyenne, Marconi, Chassaignac, Charrière, Evans, Browne (1940), entre otros.



Figura 15: Tonsilotomo de Mathieu (1879-1900)²⁸

Antiguamente no se utilizaba anestesia para proteger del dolor a los pacientes a los que iban a extirparles sus amígdalas, por lo que los médicos antiguos realizaban estas operaciones con la ayuda de asistentes y sujetadores de extremidades para el paciente, que les permitían acabar rápido el procedimiento. De hecho, se piensa que muchos tonsilotomos fueron desarrollados a partir de la necesidad de terminar los procedimientos en el menor tiempo posible.

A inicios del siglo XX, los doctores Crowe y Davis propusieron una mordaza para sujetar a los pacientes durante el procedimiento, para evitar lastimarlos y entorpecer la cirugía. Estos médicos también documentaron complicaciones pulmonares por las amigdalectomías; el Dr. Samuel J. Crowe además propuso su propia técnica para realizar la amigdalectomía²⁹.

La invención de las barras o bastones sujetadores de la boca por el Dr. David Alexander Draffin, en 1951, impulsó el desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas, gracias a que el anestesista, la enfermera o los asistentes ya no tenían que temer ser mordidos durante el procedimiento³⁰.

En el último siglo se han aportado avances en las técnicas quirúrgicas, y se han creado técnicas de iluminación más avanzadas, como el uso de la lámpara frontal por el cirujano, lo que ha mejorado el campo visual; además de instrumentos y métodos de posición y quirúrgicos diferentes. Actualmente, se emplea anestesia general e intubación endotraqueal, se utiliza el abre bocas de Crowe-Davis para una mejor exposición de orofaringe.

La extirpación quirúrgica de las amígdalas, con o sin adenoidectomía (amigdalectomía o adenoamigdalectomía), es una intervención otorrinolaringológica sobre la que existe cierta polémica acerca de sus indicaciones. Los niños con afectación grave por amigdalitis recurrente pueden beneficiarse de este procedimiento, pero estos beneficios deben considerarse en relación con los riesgos del tratamiento quirúrgico y con la posibilidad que el problema pueda disminuir con

la edad. En los niños con afectación menos grave los beneficios potenciales son aún más moderados.

Hay que tener en cuenta que la ablación de amígdalas y adenoides implica, en muchos casos, la hospitalización de niños y jóvenes, constituyendo un problema asistencial quirúrgico en esta población. Así, y a instancias de la Dirección General de Atención Primaria y Especializada del INSALUD, la Sociedad Española de O.R.L. y la Asociación Española de Pediatría, se pensó que había que llegar a un documento de consenso sobre las indicaciones de la amigdalectomía y adenoidectomía en el niño y adolescente ³¹, ajustándolas a las necesidades reales de adenoamigdalectomía, ya que existían unos criterios a menudo bastante laxos, cuando no permisivos, en relación con la utilización de estas intervenciones.

Estas recomendaciones se inspiraron en bases científicas, apoyadas en la bibliografía internacional, y consensuadas por la experiencia clínica de los profesionales del grupo, teniendo en cuenta siempre que la decisión final debe ser siempre individualizada para cada paciente y compartida por el pediatra y el otorrinolaringólogo.

1.4.2.1. Indicaciones

Las indicaciones y recomendaciones formuladas en este consenso serían las siguientes³²:

- **Amigdalitis de repetición**

Las amigdalitis recurrentes o de repetición se definen por los criterios de Paradise: el documento de 1984 de Paradise y cols.³³ informa de dos estudios distintos realizados como parte del *Pittsburgh Tonsillectomy and Adenoidectomy Study* realizado en el Children's Hospital of Pittsburgh entre 1971 y 1984. Los estudios eran ensayos abiertos prospectivos, controlados (1971 a 1982) que compararon la eficacia de la amigdalectomía con el tratamiento no quirúrgico en niños “gravemente” afectados con amigdalitis recurrente. Se incluyeron los participantes sólo si sus

episodios de infección de la garganta cumplieran con los estándares estrictos, predefinidos en cada una de cuatro categorías:

- La **frecuencia de aparición**
 - ✓ 7 o más episodios de amigdalitis aguda al año o en el último año, o
 - ✓ 5 episodios al año en los últimos 2 años, o
 - ✓ 3 episodios al año en los últimos 3 años.
 - ✓ Síntomas persistentes durante al menos un año.
- Las **características clínicas**: Cada episodio debía cumplir, al menos, uno de los siguientes criterios:
 - ✓ Exudado purulento sobre las amígdalas.
 - ✓ Fiebre superior a 38°.
 - ✓ Linfadenopatías cervicales anteriores.
 - ✓ Cultivo faríngeo positivo para estreptococos beta-hemolíticos del grupo A.
- El **tratamiento**: tenía que haber sido tratado con antibióticos por infección estreptocócica comprobada o presuntiva; y
- La **documentación**: cada episodio tenía que estar documentado en un registro clínico. Si no es así, y la historia clínica ofrece dudas, se procederá al seguimiento del paciente durante 6 meses para confirmar el patrón clínico y poder considerar la indicación de la operación.

Estos criterios son los denominados mínimamente aceptables. No obstante, cada caso debe ser evaluado en particular sopesando los siguientes factores:

- Los episodios de amigdalitis son incapacitantes e impiden el desarrollo normal de las actividades del niño.
- Tratamiento adecuado de cada episodio.
- Los episodios de amigdalitis trastornan la vida familiar y laboral de los padres.
- La curva de crecimiento del niño se estanca sin otra razón que lo explique.

Aunque todos los estudios se extendieron durante varios años, las pérdidas grandes durante el seguimiento implican que, para la mayoría de los estudios, sólo están disponibles datos suficientes para permitir la consideración de los resultados en el primer año después de la operación.

La estimación de los efectos sobre los episodios de faringitis es complicada por dos problemas:

- Primero, la definición de un episodio de faringitis incluye un espectro: algunas faringitis son relativamente triviales, mientras otras son gravemente debilitantes.
- Segundo, la amigdalectomía es un procedimiento doloroso: los días con dolor postoperatorio pueden razonablemente considerarse clínicamente significativos.

En un período de dos años no se mostró que los niños menos gravemente afectados se beneficiaran del tratamiento quirúrgico en cuanto a disminuir el número de episodios de faringitis moderada/grave que experimentan.

No existen contraindicaciones de orden inmunológico para la extirpación de las amígdalas y la adenoides. La hipertrofia del resto de los tejidos linfoides del anillo de Waldeyer evita cualquier consecuencia para las defensas locales o sistémicas. Sin embargo, determinadas infecciones crónicas acantonadas en el fondo de las criptas amigdalinas pueden dar lugar a graves enfermedades sistémicas, como la fiebre reumática (FR) o la glomerulonefritis (GNF). Por este motivo, la indicación de amigdalectomía en determinados casos de infecciones de repetición persiste.

- **Absceso periamigdalino recurrente**

Se considera indicación quirúrgica la presentación de dos casos consecutivos de absceso periamigdalino.

- **Adenitis cervical recurrente**

Se define como adenitis cervical el siguiente cuadro clínico:

- Inflamación aguda con adenopatías cervicales múltiples.
- Fiebre superior a 38° y malestar general.
- Más de 3 días de duración.
- Ausencia de infección respiratoria baja.
- Coexistencia de infección respiratoria alta o amigdalitis aguda.

La recurrencia se considera con los mismos criterios de tiempo valorados en la amigdalitis anteriormente. Las consideraciones a la hora de evaluar estos casos son las mismas que para la amigdalitis recurrente.

▪ **Procesos obstructivos**

La amigdalectomía y la adenoidectomía son el tratamiento más adecuado para la mayoría de los niños que padecen de síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), y puede reducir de forma significativa las alteraciones del comportamiento, aprendizaje y otros síntomas, tanto nocturnos como diurnos.

Sin embargo, en este Consenso (2006), no se establecen criterios claros de indicación de amigdalectomía y adenoidectomía según el grado de severidad del SAOS. No se indica en qué momento evolutivo de dicho espectro de severidad hay que valorar la cirugía, pareciendo dar a entender que la indicación quirúrgica en estos casos queda bajo el criterio subjetivo del cirujano apoyado en técnicas objetivas como la polisomnografía y la oximetría.

Riera y Trinidad en 1999³⁴, publicaron un protocolo de indicación quirúrgica de amigdalectomía, separando las indicaciones en absolutas y relativas. Dentro de las absolutas incluyeron:

- **Cor pulmonale** debido a obstrucción crónica de la vía aérea superior, resultando en hipoxia, retención de CO₂, edema pulmonar secundario con hipertensión y fallo cardiaco del corazón derecho.
- **Síndrome obstructivo apneico** (pausas de 10 segundos o más) durante el sueño.

- **Obstrucción severa de la vía aérea superior** pero sin llegar al nivel de las dos anteriores (en este punto, el grado de severidad es totalmente subjetivo).

Ante los problemas de tipo obstructivo, en ambos protocolos, se aconseja la amigdaloadenoidectomía.

INDICACIONES DE LA AMIGDALECTOMÍA	
OBSTRUCTIVAS	
Absolutas	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertrofia amigdalina obstructiva (grado III y IV) actualmente la razón más común - Apnea obstructiva del sueño
Relativas	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertrofia amigdalina con alteraciones en el habla o deglución - Hipertrofia amigdalina con alteraciones craneofaciales o en la oclusión dental
INFECCIOSAS	
Absolutas	<ul style="list-style-type: none"> - Faringomigdalitis de repetición: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 7 episodios en el último año ▪ 5 episodios por año en 2 años consecutivos ó ▪ 3 episodios anuales documentados en 3 años consecutivos - Crisis convulsivas febriles asociadas a cuadros de faringoamigdalitis - Antecedente de absceso periamigdalino, por riesgo de recurrencia en 24-28% - Portadores de difteria
Relativas	<ul style="list-style-type: none"> - Faringoamigdalitis recurrente en pacientes con enfermedad valvular cardiaca - Amigdalitis crónica que no mejora con tratamiento médico
NEOPLÁSICAS	
Absolutas	<ul style="list-style-type: none"> - Sospecha de neoplasia maligna (amígdalas asimétricas, especialmente en adultos)
OTRAS	
	<ul style="list-style-type: none"> - Halitosis - Hemorragia amigdalina persistente o recurrente - Tonsilolitiasis

Tabla 2: Indicaciones de amigdalectomía

▪ Otras indicaciones

No contempladas en el Consenso del 2006, que parece únicamente estar encaminado a sentar las indicaciones en las faringoamigdalitis y en los procesos obstructivos, pero sí establecidas en otros protocolos (Riera y Trinidad, 1999).

- **Maloclusión dentaria** secundaria a mantener la boca abierta debido a hipertrofia amigdalар (se trata de una indicación de tipo absoluto dentro de este protocolo).
- **Sospecha de malignidad amigdalар**, en particular el linfoma³⁵. Se trata de una hipertrofia unilateral que suele ser progresiva y no estar relacionada con procesos infecciosos.

Sin embargo, a pesar de todas estas indicaciones, en el Consenso de 2006 se deja constancia de que la amigdalectomía es ampliamente realizada para la amigdalitis recurrente o crónica, pero no hay estudios controlados con asignación al azar que proporcionen evidencia que permita guiar a los clínicos en la formulación de las indicaciones para la cirugía en adultos o niños.

1.4.2.2. Evaluación preoperatoria

Aunque existe controversia, un consenso de 1999 de la Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, recomendó sólo realizar estudios preoperatorios para evaluar la coagulación si se sospechaban anomalías de la misma (historia personal de hemorragia), o no se disponía de información genética (historia familiar de hemorragia); sin embargo, en muchos centros se efectúan rutinariamente algunas pruebas básicas como tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina y biometría hemática completa con recuento de plaquetas, y se llevan a cabo estudios más especializados si alguna(s) resulta(n) anormal(es), como determinación de tiempo de sangrado, cuantificación de antígeno de von Willebrand, de factores de coagulación y de fibrinógeno; puede ser útil la consulta a hematología.

En algunos estudios retrospectivos se ha encontrado que, cuando se detectan alteraciones en los estudios preoperatorios de coagulación, efectivamente ocurre mayor frecuencia de sangrado postoperatorio, aunque en varios estudios no se ha encontrado que puedan predecir con significancia estadística la hemorragia

postoperatoria. Se ha reportado que, hasta el 51% de los pacientes con enfermedad de von Willebrand, tienen tiempo de sangrado y tiempo parcial de tromboplastina normales, lo que refleja el poco valor predictivo positivo de estas pruebas.

1.4.2.3. Técnicas quirúrgicas de amigdalectomía

La amigdalectomía se puede realizar de manera tradicional con técnicas “frías” por disección con diversos instrumentos (Freer, Hurd y asa fría) y con técnicas “calientes”, con instrumentos como electrocauterio monopolar y bipolar, láser, bisturí armónico, microdebridador, radiofrecuencia, coablación y el sistema LigaSure sellador de vasos. Todos estos instrumentos “calientes” utilizan energía térmica que provoca la desnaturalización de proteínas o rompen por ultrasonidos las uniones moleculares, con mayor o menor grado de hemostasia; sin embargo, producen también cierto daño térmico a tejidos adyacentes causando de manera variable mayor dolor postoperatorio y posiblemente retardando la cicatrización.

Existe el antecedente de amigdalotomía, en la cual se seccionaba parcialmente el tejido amigdalino, y la amigdalectomía intracapsular; no obstante, dejaron de realizarse por recurrencia de los cuadros infecciosos en el tejido residual y por hemorragia postoperatoria grave en un porcentaje elevado aunque, cuando se llevaron a cabo con el coblator, esto último se redujo.

La técnica tradicional “fría” para amigdalectomía continúa siendo la más practicada y la más barata. En general, con esta técnica se ha reportado menor dolor postoperatorio en comparación con las técnicas “calientes”, pero tiene mayor incidencia de hemorragia transoperatoria, por lo que, frecuentemente, se combina con electrocauterio para la hemostasia. La amigdalectomía se realiza bajo anestesia general con intubación orotraqueal, con el cuello en hiperextensión con un bulto interescapular.

1.4.2.3.1 Técnica tradicional “fría”

- Se coloca abrebocas (Melvor o Jennings) y se palpan amígdalas y adenoides.
- Se inicia con una incisión con bisturí hoja 15 mayoritariamente, u hoja 12 (falciforme) en la mucosa del polo superior, borde del pilar anterior y pilar posterior.
- Se disecciona hasta encontrar el plano avascular de la cápsula amigdalina.
- La disección se realiza del polo superior al polo inferior de cada amígdala palatina, en plano capsular, de forma roma, pudiendo llevarse a cabo con una gran variedad de instrumentos (disector de Freer o de Hurd, tijera acodada, tijera Metzenbaum, pinzas, disector aspirador y la guillotina de asa).
- La hemostasia de vasos sangrantes se realiza con sutura con material absorbible o con el electrocauterio bipolar o monopolar.

1.4.2.3.2. Nuevas tecnologías aplicadas a la amigdalectomía

La tecnología ha permitido la realización de adenoamigdalectomías con diversos instrumentos para tratar de disminuir el sangrado, tanto en el transoperatorio como en el postoperatorio, limitar el daño tisular, reducir el tiempo quirúrgico, así como minimizar el dolor postoperatorio.

- **Electrocauterio:** El uso de diversos equipos de electrocauterio (monopolar, bipolar, aspirador-coagulador) se ha extendido ampliamente para la realización de la amigdalectomía, ya sea como complemento de la cirugía “fría” o como instrumento único. Tiene como ventaja el coagular al tiempo que corta y disecciona, lo que disminuye el tiempo y posiblemente la hemorragia transoperatoria.

El electrocauterio monopolar tiene como inconveniente que produce importantes quemaduras alrededor del vaso fulgurado y, aunque es barato, por no tener otras ventajas no se recomienda su uso. Con el electrocauterio bipolar, que provoca mucho menos quemaduras alrededor de su aplicación, se reportan

menos sangrados posquirúrgicos, aunque se informa mayor intensidad de dolor en el postoperatorio, por otro lado, su costo es mínimo.

- **Láser:** Se utiliza el láser CO2, o el KTP, tiene como ventaja la disminución importante del sangrado transoperatorio y postoperatorio. Está indicado en pacientes con coagulopatías y en niños pequeños en los que resulta prioritario que no tengan pérdida de sangre o que esta sea mínima.
- **Coblación:** Esta tecnología se basa en la radiofrecuencia bipolar eléctrica (100 kHz), lo cual genera un campo de partículas ionizadas de sodio que vaporiza los tejidos sobre los cuales se aplica. También se le llama electrodisociación y, al ser usada con solución salina, permite manejar temperaturas relativamente bajas en los tejidos, entre 40 y 70°C, comparadas con las de la electrofulguración standard, que genera temperaturas entre 400 y 600°C.

La principal ventaja es la disminución importante del dolor postoperatorio, al no lesionar la innervación del lecho amigdalino, cuando se utiliza para realizar la reducción subtotal intracapsular de la amígdala palatina o criptólisis, técnica que consiste en vaporizar el tejido amigdalino medial a la capsula amigdalina, logrando la disminución de volumen de las amígdalas. En cuanto a la hemorragia postoperatoria existen controversias, ya que se han reportado estudios con un incremento significativo del sangrado en pacientes adultos operados con coblación (22,2%), en contra de lo registrado en la disección estándar de 3,4%, y en contraste con otros métodos, por ejemplo, el porcentaje de hemorragia postoperatoria tanto en niños como en adultos en la coblación fue de 2,25% contra 6,19%, con la técnica convencional, por lo que se necesitan investigaciones ulteriores. Asimismo, el costo es elevado.

- **Bisturí armónico:** Originalmente el bisturí armónico fue desarrollado para la cirugía laparoscópica y la cirugía de tiroides, y posteriormente en amigdalectomías. El bisturí armónico es un instrumento para disección y coagulación con daño tisular limitado comparado con el electrocauterio, ya que utiliza ondas ultrasónicas que vibran a una frecuencia de 55.5 kHz. Produce menor sangrado transoperatorio y dolor que la técnica fría, pero su costo es mayor.
- **Radiofrecuencia-temperatura-controlada:** Usa temperatura de entre 60-90°C, en contraste con el láser y el electrocauterio, que liberan temperaturas por encima de 600°C. Las proteínas se desnaturalizan con temperaturas por arriba de los 47°C. La radiofrecuencia-temperatura-controlada se usa en la reducción de volumen de la hipertrofia de las amígdalas palatinas, para uvulopalato-faringoplastia en el tratamiento sintomático del ronquido o de la apnea del sueño y para turbinoplastias; es un procedimiento que se realiza en el consultorio con anestesia local y en el que el paciente puede regresar a sus actividades y alimentación normal a las 72 horas, además de ser poco doloroso. Se ha descrito como complicación, aunque rara, el absceso amigdalino. El procedimiento es caro.
- **Microdebridador:** Comparando el uso del microdebridador contra el electrocauterio para amigdalectomía intracapsular, se reporta menos dolor con el microdebridador y regreso más rápido a la dieta normal, el sangrado pre y postoperatorio fue similar con ambas técnicas. Al mes de operados con microdebridador, los niños tenían cinco veces más restos amigdalinos que con el electrocauterio; faltan estudios posteriores para evaluar si los restos linfoides producirán o no problemas de infecciones. Su costo es elevado.
- **Tijeras bipolares:** Se usan unas tijeras de Metzenbaum de 7 pulgadas de largo modificadas que, al ser bipolares, disminuyen y cauterizan los tejidos circundantes durante la disección. Su costo es elevado comparado con el de la electrofulguración bipolar.

- **Sistema LigaSure sellador de vasos:** Es un sistema electroquirúrgico bipolar que utiliza tecnología ultrasónica para cortar y coagular tejidos, la Food and Drug Administration de los Estados Unidos (FDA) lo ha aprobado para sellar vasos de hasta 7 mm. de diámetro. Se reporta significativamente menos hemorragia transoperatoria y menos dolor postoperatorio, con tasas bajas de hemorragia transoperatoria en comparación con otros métodos.
- **Pegamento de fibrina:** Se han usado selladores de fibrina como método para disminuir el sangrado transoperatorio con buenos resultados, y para reducir el dolor postoperatorio, aunque se requieren estudios posteriores para validar estos resultados.

1.4.2.4. Complicaciones

1.4.2.4.1. Dolor postoperatorio

Aunque el dolor postoperatorio no se considera una complicación, sino una respuesta normal al trauma quirúrgico, es frecuente y puede ser de importancia. La percepción del dolor postoperatorio aumenta con la edad. El dolor faríngeo se acompaña frecuentemente de dolor irradiado a los oídos.

Para reducir este síntoma, se han desarrollado una serie de técnicas quirúrgicas y de instrumentos que tienen como principal objetivo traumatizar lo menos posible los lechos de las amígdalas y de adenoides y provocar la menor inflamación posible. Las técnicas extracapsulares con coablación destacan como las que provocan menos dolor, seguidas por las denominadas técnicas de disección “fría”, y con mayor dolor para el electrocauterio y el láser.

Para sellar el lecho amigdalino se han usado selladores temporales como el subgalato de bismuto, con resultados controvertidos y, recientemente, se han publicado varios artículos en relación con el uso de fibrina como sellador, con buenos resultados en el control del dolor postoperatorio. El uso de antibióticos no tiene efecto sobre el dolor postoperatorio y no se recomienda su empleo rutinario, aunque disminuyen la halitosis.

En un meta análisis se recomienda el uso transoperatorio de una dosis única intravenosa de dexametasona, con notable disminución del dolor en las primeras 24 horas del postoperatorio. Algunos estudios previos han demostrado que los esteroides disminuyen el vómito posquirúrgico y los pacientes pueden tolerar más tempranamente la vía oral.

Los analgésicos más usados para el control del dolor postoperatorio son el paracetamol 20-40 mg/kg y el ibuprofeno 5 mg/kg; cuando se combina el paracetamol con ibuprofeno, se produce sinergia contra el dolor y no existen mayores complicaciones en cuanto a hemorragia postoperatoria. El ketorolaco no se recomienda, ya que se ha reportado incremento de hemorragia tardía; también se ha informado aumento del sangrado con diclofenaco. Tampoco se aconseja la infiltración de lidocaína en el lecho amigdalino.

1.4.2.4.2. Hemorragia^{8 36}

A todos los pacientes se les debe explicar claramente el riesgo de hemorragia postoperatoria. El sangrado se considera como complicación cuando se requiere de transfusión o reintervención; tanto en el transoperatorio como en el postoperatorio es la complicación más común. El sangrado amigdalino puede ser de una o varias ramas arteriales, sangrado venoso o restos amigdalinos. La técnica quirúrgica, factores locales, así como trastornos congénitos o adquiridos de la hemostasia, pueden predisponer a hemorragia. El riesgo de sangrado se incrementa con la edad.

- **Hemorragia transoperatoria:** Cuando existe un sangrado del lecho amigdalino se sugiere primero irrigación con agua helada y valorar la zona donde existe el sangrado; una vez hecho esto, se colocan puntos con sutura absorbible (Vicryl), o bien se usa un electrocauterio bipolar, lo que en la mayoría de casos controla el sangrado. Si éste continúa, se puede poner algún material hemostático sobre el lecho (Surgicel) o realizar plicatura de pilares colocando puntos de sutura del pilar anterior al pilar posterior pasando por el lecho amigdalino. En casos excepcionales en los que no es posible controlar el sangrado, se tendrá que hacer una ligadura de la carótida externa por encima de la arteria tiroidea superior.

- **Hemorragia postoperatoria:** Se refiere hemorragia postoperatoria en el 0,4-5% de los pacientes. La frecuencia de hemorragia postoperatoria grave varía de un 0 a un 10%. La mayor parte de las hemorragias mortales se manifiestan durante las primeras 24 horas del postoperatorio. En caso de hemorragia, el paciente debe ser revisado en quirófano.

Las hemorragias tardías suelen ocurrir del primero al decimocuarto día después de la operación, aunque a veces se han reportado hasta los 21 días. Se considera que tales hemorragias se deben a infecciones o a nudos de sutura sueltos; en casos raros pueden ser ocasionados por la deglución de alimentos que traumatizan la herida, por necrosis o infección.

1.5. Tratamiento homeopático y homotoxicológico³⁷

1.5.1. Introducción

La demanda de medicina no convencional, incluida la Homeopatía, no cesa de aumentar. A pesar de los impresionantes progresos en medicina oficial durante el siglo XX, cada vez más pacientes están insatisfechos con la perspectiva convencional.

Existen múltiples razones que justifican esta tendencia. Siguiendo una encuesta del RLHH (Royal London Homeopathic Hospital), el motivo más común por el cual los pacientes escogían la Homeopatía, era el haber tenido una mala experiencia con la medicina convencional o por miedo a los efectos secundarios de los tratamientos. La Homeopatía parece también aportar esperanza a los pacientes que padecen una enfermedad crónica cuando el tratamiento clásico no es suficiente³⁸.

¿Qué es la Homeopatía? La Homeopatía es un método terapéutico que estimula la homeostasis natural del organismo y la respuesta inmunitaria. Trabaja según el principio de similitud, es decir, que los síntomas del paciente son tratados con un remedio preparado a partir de una sustancia que causaría síntomas similares en una persona sana.

Los medicamentos homeopáticos se preparan mediante un proceso de diluciones repetidas (siendo la primera la Tintura Madre) y de dinamizaciones

(golpes vigorosos). El número suficiente de diluciones tiene por finalidad hacer que los medicamentos homeopáticos sean totalmente inofensivos y por lo tanto una ventaja para el tratamiento de los niños, de las personas mayores, de las mujeres embarazadas y de las madres lactantes, siempre que dicho tratamiento esté bajo control de un médico cualificado.

La Homeopatía parece ser particularmente eficaz en el tratamiento de enfermedades crónicas o recidivantes, como el eczema, la artritis, el asma y el síndrome premenstrual, diagnósticos que, en la mayoría de los casos, no responden bien a la medicina clásica. La Homeopatía también puede ser utilizada como complemento de la medicina convencional, por ejemplo, para ayudar a los pacientes a sobrellevar los efectos secundarios de ciertos tratamientos, como la quimioterapia y la radioterapia.

Los que se oponen a la Homeopatía afirman que sus beneficios son debidos al efecto placebo. Sin embargo, estudios recientes llegan a la conclusión de que los efectos obtenidos en Homeopatía no pueden ser sólo consecuencia del efecto placebo, como luego veremos.

1.5.2. Historia de la Homeopatía

1.5.2.1. Introducción

Las teorías y principios de la Homeopatía tienen sus orígenes en las medicinas tradicionales establecidas hace miles de años en las antiguas Grecia y Roma³⁹.

En el siglo V A.C., el médico griego Hipócrates (?460–?377 A.C.) estableció claramente la idea de que la enfermedad era el resultado de las fuerzas naturales y no de la intervención divina, y que los poderes sanadores de los propios pacientes debían ser reforzados. Las teorías médicas contemporáneas se basaban en la Ley de los Contrarios, que proponía tratar la enfermedad prescribiendo una sustancia que produce los síntomas opuestos. Por ejemplo, la diarrea puede tratarse con una sustancia que causa estreñimiento, como el hidróxido de aluminio.



Figura 16: Retrato de Hipócrates⁴⁰

En contraste, Hipócrates desarrolló el uso de las Ley de los similares, basada en el principio de “lo similar cura a lo similar” (*similia similibus curantur*). Esta teoría proponía que las sustancias capaces de causar síntomas de enfermedad en sujetos sanos, podían ser usadas para tratar síntomas similares durante la enfermedad. Por ejemplo, *Veratrum album* (ballestera blanca), que era considerado efectivo contra el cólera, causaba vómitos violentos que llevaban a deshidratación intensa si se administraba en grandes dosis, exactamente los mismos síntomas que el propio cólera.

Entre los siglos I y V, los romanos introdujeron más hierbas en la farmacopea, mejoraron la higiene pública, y observaron la estructura y funcionamiento del cuerpo humano, aunque dentro de los límites debidos a sus tabúes sociales, que no les permitían la disección de cadáveres humanos. El conocimiento médico existente fue codificado y racionalizado por Galeno (130–200 D.C.), médico, anatomista y fisiólogo. Adoptó muchos principios médicos griegos, incluyendo la teoría humoral aristotélica, que propugnaba que el cuerpo humano estaba formado por cuatro “humores”:

sangre, cólera (bilis amarilla), melancolía (bilis negra) y flema; que debían estar en equilibrio para asegurar la salud.



Figura 17: Litografía de Galeno de Pergamon⁴¹

Después de la caída del Imperio Romano, hubo pocos avances durante siglos en el campo de la Medicina en Europa. Una combinación de influencias religiosas, hierbas populares y la teoría galénica asentaron las bases para comprender y tratar las enfermedades hasta el siglo XVI. Solamente cuando el médico, astrólogo y alquimista suizo conocido como Paracelso (1493–1541) comenzó a desarrollar sus teorías, volvió a resurgir el estudio de la Medicina. Paracelso resucitó la antigua teoría griega de la “Doctrina de Firmas”, basada en la premisa de que la apariencia externa de una planta- la “firma” de Dios- indica la naturaleza de sus propiedades curativas. Por ejemplo, *Chelidonium majus* (celandonia), se usaba para tratar las afecciones del hígado y la vesícula biliar porque su jugo amarillo se parece a la bilis.

Paracelso argumentaba que la enfermedad está ligada a factores externos como el agua o los alimentos contaminados más que a fuerzas místicas, y desafió a sus contemporáneos para que reconocieran la habilidad natural del cuerpo para curarse a sí mismo, alegando que la práctica de la medicina debía basarse en la detallada observación y el “profundo conocimiento de la naturaleza y sus obras”.

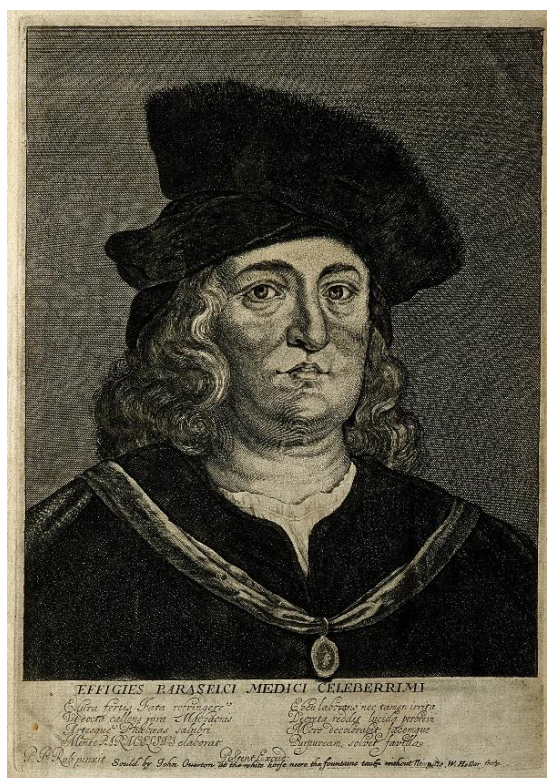


Figura 18: Retrato de Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim (Paracelsus)⁴²

Según sus teorías, todas las plantas y metales contienen ingredientes activos que pueden ser prescritos para luchar contra determinadas enfermedades. Concentrándose en experimentos prácticos, más que en la alquimia, sentó las bases para las primeras etapas de la química y posterior desarrollo de la medicina farmacéutica, introduciendo nuevas medicinas, como el opio, azufre, hierro y arsénico, en el repertorio contemporáneo.

Su exploración de las propiedades químicas y medicinales de muchas sustancias, y su defensa del concepto hipocrático de "lo semejante cura a lo semejante", hizo de Paracelso una figura clave en el desarrollo de la Homeopatía. De acuerdo con el homeópata británico James Compton Burnett (1840-1901), autor de varias obras importantes sobre la Homeopatía todavía en uso hoy en día, "Paracelso plantó la bellota de la que creció el poderoso roble de la Homeopatía."

1.5.2.2. La práctica médica durante el siglo XIX

El período comprendido entre los siglos XVI y XIX vio continuar el avance en el conocimiento médico. El desarrollo de la imprenta y la publicación de herbarios en idiomas distintos al latino, trajeron el conocimiento de las propiedades de las hierbas a los hogares a gran escala y la disminución del monopolio de médicos y boticarios en el tratamiento de la enfermedad.

A pesar una mayor difusión de estos tratamientos y de los avances médicos, la salud general de la población siguió siendo muy pobre en muchos países occidentales. La industrialización fue acompañada por la emigración de la población del campo a las ciudades contaminadas, sobrepobladas, con condiciones de trabajo muy inseguras. Las normas de higiene pública y la atención médica eran muy malas, y los enfermos mentales eran tratados en los asilos. Se utilizaban con mayor frecuencia prácticas médicas violentas, incluyendo sangrías, sanguijuelas y purgas, muy a menudo en detrimento de la salud de los individuos. Las sustancias tóxicas como el plomo, el mercurio y el arsénico eran de uso común en medicina, y resultaron ser muchas veces más perjudiciales para los pacientes que la propia enfermedad. Muchos pacientes morían y muchos más sufrían graves efectos secundarios a largo plazo como consecuencia de los tratamientos drásticos que habían recibido.

1.5.2.3. Los orígenes de la Homeopatía

En este ambiente cultural y científico comenzó a practicar, en 1780, el médico alemán Samuel Christian Hahnemann (1755-1843). Ejerció durante nueve años, tiempo durante el cual se desilusionó profundamente con los métodos médicos utilizados. Comenzó a escribir artículos atacando las prácticas médicas extremas, abogando en su lugar por una buena higiene pública, la mejora de las condiciones de vivienda, una mejor nutrición, el aire fresco y el ejercicio. Con el tiempo sus convicciones lo llevaron a dejar de trabajar como médico. Él escribió más tarde que

había sido agónico trabajar "siempre en la oscuridad," sin tener unos principios seguros sobre la salud y la enfermedad.

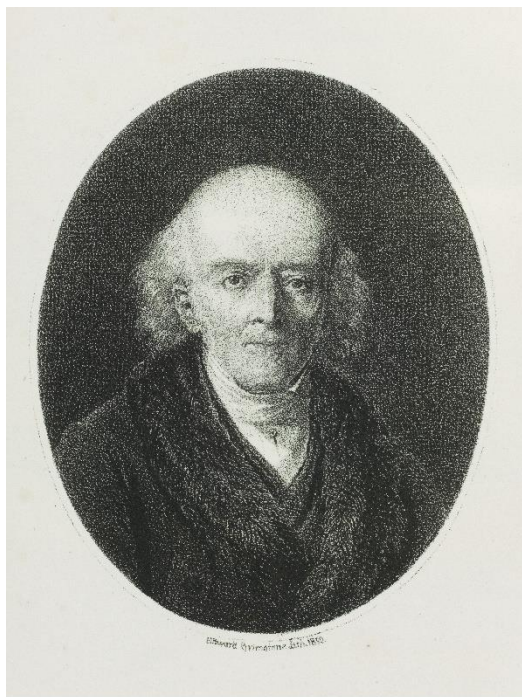


Figura 19: Retrato de Samuel Hahnemann, padre de la Homeopatía⁴³



Figura 20: Traducción al alemán del tratado de Cullen "Materia Médica", por Hahnemann⁴⁴

En este momento, tuvo lugar en Europa un período de grandes cambios sociales y políticos. La Revolución Industrial y la Ilustración fueron acompañadas por grandes avances tecnológicos y científicos, apareciendo al mismo tiempo el inicio de la libertad de pensamiento y de expresión. Entre estos avances, se incluyó el del aislamiento de los principios activos de las hierbas, como la extracción de morfina del opio en el año 1803.

Fue en 1790, mientras traducía al alemán *Lectures on the Materia medica* del profesor, médico y químico escocés, Dr. William Cullen, que Hahnemann comenzó una investigación que había de ser de suma importancia para el desarrollo posterior de la Homeopatía. En su tratado, Cullen argumentaba que la quinina, aislada de la *Cinchona officinalis*, era un buen tratamiento para la malaria, debido a su poder

astrigente. Hahnemann sabía que otros astringentes más potentes no tenían tal efecto en la malaria. Él mismo se medicó con quinina, registrando los resultados y comenzando la primera "prueba". Aunque él no tenía malaria, se encontró con que comenzó a desarrollar los síntomas de la enfermedad uno detrás de otro. Con cada dosis de quinina, los síntomas reaparecieron y se prolongaron durante varias horas pero, si dejaba de tomarla, los síntomas empezaban a desaparecer. Hahnemann continuó las pruebas con quinina en otras personas, anotando sus reacciones con gran detalle. A los sujetos de prueba no se les permitía comer o beber ciertos alimentos, como especias fuertes, alcohol o café, ya que pensaba que podrían distorsionar los resultados. Repitió el proceso con otras sustancias utilizadas como medicamentos, como el arsénico y la belladona, y usó los resultados para construir un "cuadro sintomático" de los efectos de cada remedio.

Después de realizar comprobaciones durante seis años, Hahnemann extendió su investigación a los enfermos. Antes de la prescripción, realizaba a sus pacientes un examen físico completo anotando todos los síntomas existentes. Les interrogaba cuidadosamente acerca de sus estilos de vida, salud general, visión de la vida, y otros factores que les hacían sentir mejor o peor. Siguiendo el principio hipocrático, *similia similibus curantur*, Hahnemann emparejó cada síntoma individual con el cuadro sintomático de cada remedio, y prescribió en consecuencia.

1.5.2.4. Desarrollo y definición

La obra de Hahnemann, gradualmente, trajo consigo la aparición de un nuevo tipo de Medicina. En 1796, publicó su primer artículo sobre el tema en el *Journal der practischen Arzneykunde und Wundarzneykunst* titulado *Versuch über ein neues Princip zur Auffindung der Heilkräfte der Arzneysubstanzen, nebst einigen Blicken auf die bisherigen*⁴⁵ ("Un nuevo principio para determinar el poder curativo de las drogas y algunos exámenes de principios anteriores"). Llamó a su nuevo sistema "Homeopatía", del griego *homeo*, "similar" y *pathos* "sufrimiento". En 1810, propuso sus principios en *Organon der rationellen Heilkunde* y, dos años más tarde, comenzó a enseñar Homeopatía en la Universidad de Leipzig. Durante toda su vida,

Hahnemann probó unos 100 remedios, y siguió desarrollando y perfeccionando la teoría y la práctica del sistema.

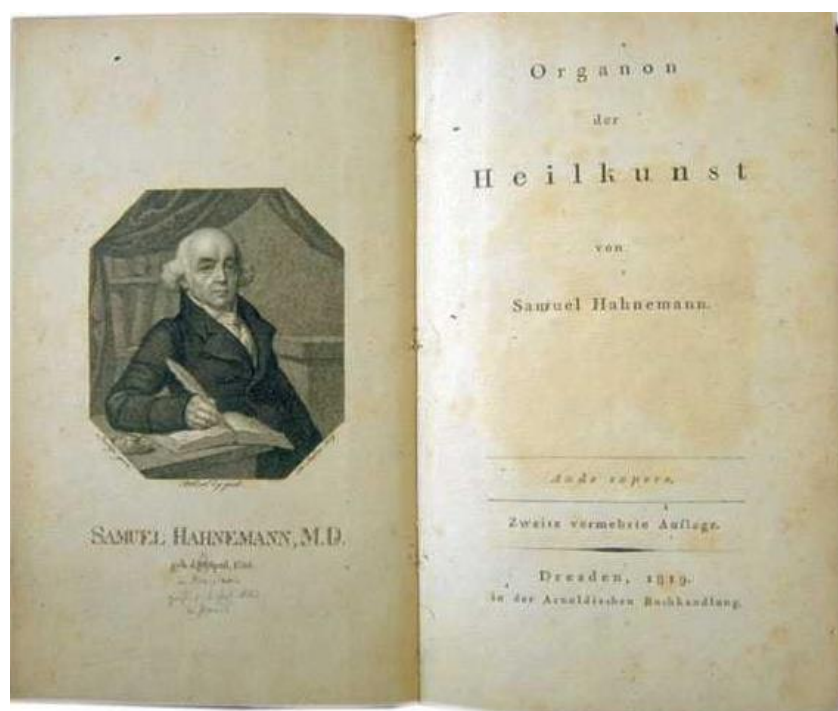


Figura 21: Hahnemann "Organon der Heilkunst" (1810)⁴⁶

La clase médica fue generalmente muy escéptica sobre las teorías de Hahnemann, mientras que él, a su vez, se mantuvo intensamente crítico con la práctica médica convencional. Llegó a ser conocido como "el huracán furioso" debido a sus sarcásticas críticas durante sus clases en Leipzig. También se enemistó con los farmacéuticos dando sólo un medicamento cada la vez, lo cual era contrario a su (muy lucrativa) práctica de prescribir mezclas costosas de varios remedios.

Durante el siglo XIX, la Homeopatía se extendió rápidamente a través de Europa a Asia y las Américas. En los EE.UU., los doctores Constantine Hering (1800-1880) y James Tyler Kent (1849-1916), fueron los responsables de la popularización de la terapia y la introducción de nuevas ideas y prácticas. En el momento de la muerte de Hahnemann, en 1843, la Homeopatía estaba firmemente establecida en muchas partes del mundo, a pesar de que se mantuvo el antagonismo y la desconfianza entre los defensores de la medicina convencional y los de la

Homeopatía. Entre 1860 y 1890 la Homeopatía floreció, se abrieron numerosos hospitales homeopáticos y Escuelas y se probaron nuevos recursos, ampliando considerablemente la materia médica.

Los seguidores de Hahnemann eran frecuentemente médicos que habían abandonado la medicina convencional después de experimentar personalmente el tratamiento, incluyendo al médico inglés, Frederick Quin (1799-1878), que se curó del cólera con Alcanfor. Quin visitó por primera vez Hahnemann en Alemania en 1826, y pasó a introducir la Homeopatía en el Reino Unido. En 1849, tuvo lugar la fundación del primer hospital homeopático en Londres. Durante un brote de cólera en 1854, la tasa de mortalidad en el hospital fue de menos de la mitad de los hospitales convencionales. Esta información fue suprimida por el Consejo Nacional de Salud con el argumento de que "las cifras darían sanción a una práctica opuesta a la del mantenimiento de la verdad y el progreso de la ciencia", que ilustra el dominio absoluto de la clase médica dentro de las instituciones sociales.

1.5.2.5. Decadencia y resurrección

El predominio de la medicina convencional se hizo eco en los EE.UU. A finales del siglo XIX, la Homeopatía se había convertido en una parte importante de la práctica médica en los Estados Unidos cuando, aproximadamente un 15% de los médicos eran homeópatas. Durante el siglo XX, sin embargo, la Homeopatía llegó a ser en gran medida eclipsada por la medicina convencional debido sobre todo al auge de la *American Medical Association* (Asociación médica americana).

La *British Medical Association* (Asociación Médica Británica), por su parte, desempeñó un papel similar en el Reino Unido, y las divisiones dentro de la Homeopatía comenzaron a debilitar aún más la fuerza de su mensaje. Los seguidores estrictos de Hahnemann creían importante prescribir teniendo en cuenta las características emocionales y constitucionales de los pacientes, no sólo los síntomas físicos, por ello utilizaban dosis potentes. Sin embargo, algunos profesionales liderados por el homeópata británico Dr. R- Hughes (1836- 1902),

comenzaron a prescribir sólo basándose en los síntomas patológicos, favoreciendo pues las dosis bajas. Esta lamentable división en la práctica homeopática, hizo que el sistema médico convencional tuviera un mayor desarrollo y, hacia la década de 1920, la Homeopatía había sido suprimida en gran medida en el Reino Unido.

Hacia el final del siglo XX, hubo un resurgimiento en la popularidad de la Homeopatía, posiblemente debido al desencanto con algunos aspectos de la medicina convencional. En muchos países, especialmente en Europa Central, su popularidad nunca decayó en la misma medida que en el Reino Unido y Estados Unidos, aunque las diferencias en la práctica fueron evolucionando. La prescripción clásica de un único remedio es prevalente en todo el mundo aunque, en Alemania y Francia, la Homeopatía compleja o la polifarmacia (el uso de la combinación de remedios o varios remedios), también es popular. En Australia hay un fuerte vínculo con la Naturopatía, con remedios homeopáticos a menudo incorporados a la práctica naturista.

En la India, los homeópatas han trabajado durante mucho tiempo con éxito junto con la medicina tradicional ayurvédica y la medicina convencional. En la década de 1990, con la apertura de la Europa del Este, se revitalizó el interés por la Homeopatía, y en Rusia sigue aplicándose y desarrollándose. En América del Sur, la Homeopatía es ampliamente estudiada en las Escuelas de Medicina, mientras que en los EE.UU. se está experimentando un importante resurgimiento de su popularidad. Según una encuesta de 1998 acerca de la salud de los estadounidenses, alrededor de seis millones de ciudadanos habían utilizado la Homeopatía en los 12 meses precedentes. Teniendo en cuenta que la Homeopatía se ha integrado en los sistemas de salud nacionales de numerosos países, entre ellos Alemania, Reino Unido, India, Pakistán, Sri Lanka, y México, la Organización Mundial de la Salud publicó un documento de posición en 2006.

1.5.3. Eficacia de la Homeopatía

El “gold standard” aceptado por todos para evaluar la eficacia de un tratamiento es el meta-análisis o examen sistemático de ensayos clínicos aleatorizados (RTCs en inglés, ECAs en español).

Desde 1991, han sido publicados cinco meta-análisis respecto a estudios aleatorizados controlados de Homeopatía y todos llegan a la conclusión de que la Homeopatía tiene un efecto positivo y específico superior al del efecto placebo. La primera revisión sistemática fue publicada en 1991⁴⁷. De sus 105 ensayos con resultados interpretables, 81 indicaron resultados positivos, que incluyeron ECAs que recibieron calificaciones de alta calidad por la aleatorización (asignación al azar), el enmascaramiento, tamaño de la muestra y otros criterios metodológicos. Los autores llegaron a las conclusiones: "En base a esta evidencia, estaríamos dispuestos a aceptar que la Homeopatía puede ser eficaz, sólo si el mecanismo de acción fuera más plausible" y "las pruebas presentadas en esta revisión, probablemente serían suficientes para establecer la Homeopatía como un tratamiento regular para ciertas indicaciones".

En 1996, se encargó un informe al *Homeopathic Medicine Research Group* (HMRG), un grupo conjunto de investigadores en medicina convencional y Homeopatía, por parte de la Comisión Europea. El informe preliminar del HMRG contiene una visión general de la investigación clínica en Homeopatía, e identifica 184 ensayos clínicos controlados. Se seleccionaron los ECAs controlados con placebo de más alta calidad, que incluyeron un total de 2.001 pacientes⁴⁸. Un informe completo y actualizado de esta revisión, con al menos dos ensayos nuevos añadidos a la meta-análisis y un total de 2.579 pacientes, encontró "algunas evidencias de que los tratamientos homeopáticos son más eficaces que el placebo" ($p < 0,001$); se llegó a la conclusión de que "la potencia de estas evidencias fue baja debido a la baja calidad metodológica de los ensayos"⁴⁹.

El trabajo más elaborado, respecto a estos resultados, se encuentra en un meta-análisis de estudios homeopáticos controlados por placebo, publicado por Linde et al en la revista *Lancet* en 1997⁵⁰. Un total de 89 estudios aleatorizados, controlados por placebo con doble ciego, fueron incluidos en este análisis. Los resultados fueron claramente positivos a la Homeopatía. La conclusión principal fue una proporción favorable de 2,45 (95% de valores aceptables comprendidos entre 2,05 – 2,93). Incluso, después de la corrección por el sesgo de publicación, los

resultados siguieron siendo estadísticamente significativos. La conclusión principal fue que los resultados "no eran compatibles con la hipótesis de que los efectos de la Homeopatía son completamente debido al placebo".

En un análisis posterior de la misma serie de datos⁵¹, Linde y sus colegas investigaron la influencia de los indicadores de la calidad metodológica sobre el resultado del estudio. Así, encontraron que los estudios con resultados de mayor calidad tenían menos tendencia a ser positivos que aquellos con menor puntuación de la calidad. No obstante, después de descartar estos últimos, el tratamiento homeopático siguió demostrando mayor eficacia que el placebo, aunque de manera menos llamativa que en su análisis anterior. En ambas revisiones sistemáticas de Linde, se encontraron pruebas suficientes para establecer conclusiones acerca de la eficacia de la Homeopatía para cualquier condición médica específica.

Una nueva revisión tuvo como objetivo aclarar la efectividad clínica de la Homeopatía basada exclusivamente en revisiones sistemáticas⁵². Diecisiete artículos de revisión cumplieron los criterios de inclusión, seis de los cuales estaban relacionados con un re-análisis del meta-análisis de Linde de 1997. Este enfoque concluyó que la evidencia clínica de la Homeopatía era deficiente. En particular, no había ninguna condición médica que respondiera convincentemente mejor al tratamiento homeopático que con el placebo u otras intervenciones de control. Sin embargo, una revisión de revisiones puede llevar a conclusiones únicamente sobre las propias revisiones, y no sobre las investigaciones en las que se basan.

En 2005, Shang et al. publicaron un meta-análisis comparando 110 ensayos controlados con placebo de Homeopatía y 110 ensayos de medicina convencional⁵³. Tanto la medicina convencional como la Homeopatía mostraron un efecto similar positivo en general. Veintiún ensayos de Homeopatía y nueve en medicina convencional fueron juzgados "de alta calidad". De estos, se analizaron los resultados de catorce ensayos no especificados entre los "de mayor tamaño y de mayor calidad" (ocho de Homeopatía, seis de medicina convencional). La probabilidad relativa (*odds ratio*) media fue de 0,88 (IC 95%, 0,65-1,19), para los

ocho ensayos de Homeopatía y 0,58 (IC del 95%, desde 0,39 hasta 0,85), para los seis ensayos de medicina convencional. En contraste con la revisión de Linde et al. de 1997, una probabilidad relativa inferior a 1,0 indica un efecto mayor que el placebo. Los autores concluyeron que había "evidencia débil de un efecto específico de los remedios homeopáticos, pero fuerte evidencia de los efectos específicos de las intervenciones convencionales. Este hallazgo es compatible con la idea de que los efectos clínicos de la Homeopatía son efectos placebo". La revisión fue criticada por su falta de transparencia.

Todas las instituciones recomiendan nuevas investigaciones sobre la Homeopatía siempre que sean rigurosas y sistemáticas. Entre ellas encontramos el NHS (National Health Service, Centro de control) de la Universidad de York que comenta que "no hay todavía suficientes datos para recomendar definitivamente la Homeopatía como tratamiento de una condición específica cualquiera"⁵⁴. Por tanto, se hace evidente la necesidad de poner en marcha más estudios. Esta es la opinión sostenida por la Federación Española de Médicos Homeópatas, la Unio Homeopathica Belgica, que aboga por los ensayos patogénicos sobre individuos sanos frente a los ensayos clínicos tradicionales⁵⁵ y la Faculty of Homeopathy de Londres.

Según esta última institución, hasta finales de 2014, un total de 104 informes de ECAs controlados con placebo de buena calidad (en 61 condiciones médicas diferentes, han sido publicados en revistas revisados por pares (*peer review*): 41% de estos ECAs han informado de un saldo de pruebas positivas, 5% de un balance de evidencias negativo, y el 54% no ha sido concluyente, ni positivo ni negativo.

Las cifras anteriores son sorprendentemente similares a los datos obtenidos a partir de un análisis de 1.016 revisiones sistemáticas de ECAs (y, por tanto, de muchos más de ese número de ECAs, en la medicina convencional: el 44% de las revisiones concluyó que las intervenciones estudiadas eran propensas a ser beneficiosas (positivo); 7% llegó a la conclusión de que las intervenciones eran susceptibles de perjudicar (negativo); y el 49% informó de que la evidencia no apoya

beneficio o daño (no concluyente)⁵⁶.

1.5.3.1. Evidencia de eficacia en estudios aleatorizados controlados (ECAs)

Un examen minucioso de las publicaciones de investigación original revela, actualmente, una jerarquía de evidencias de la eficacia del tratamiento homeopático para una gran variedad de problemas médicos específicos. La lista que sigue a continuación muestra las condiciones para las que la Homeopatía es estadísticamente favorable en las investigaciones publicadas, sea en comparación con el efecto placebo o con otro medicamento. Cuatro bases de datos fueron estudiadas: Medline, *Cochrane* Library, Hom-inform, y CISCOM (la base de datos del Research Council for Complementary Medicine).

Este análisis está focalizado principalmente sobre un diagnóstico médico convencional. No es la técnica de un médico homeópata, pues es necesario decir que la Homeopatía tiene normalmente como fin el tratar la totalidad de síntomas del paciente, más que un problema médico simple y específico. El objetivo es mostrar los problemas médicos para los que la Homeopatía ya ha probado su eficacia.

Nueve de estas 35 revisiones presentaron conclusiones que fueron positivas para la Homeopatía:

- Alergias e infecciones del tracto respiratorio superior ^{57 58}
- Diarrea infantil⁵⁹
- Rinitis alérgica estacional (fiebre del heno)^{60 61}
- Vértigo⁶²
- Íleo paralítico postoperatorio⁶³
- Artritis reumatoide⁶⁴

Al menos dos ECAs mostrando resultados positivos:

- Asma^{65 66}
- Otitis media^{67 68}
- Diarrea infantil^{69 70}
- Dolores diversos⁷¹
- Fibrositis^{72 73}

- Radioterapia (efectos secundarios)^{74 75}
- Gripe^{76 77}
- Esguinces^{78 79}
- Dolores musculares⁸⁰
- Infecciones ORL^{81, 82, 83}

Un solo ECA mostrando un resultado positivo:

- Ansiedad⁸⁴
- Síndrome hiperquinético⁸⁵
- Migraña⁸⁶
- Osteoartritis⁸⁷
- Síndrome premenstrual⁸⁸

Algunas revisiones *Cochrane* han comentado que, además de ensayos aleatorios, existe una necesidad de datos observacionales para documentar los diferentes métodos de prescripción homeopática y la respuesta de los pacientes. Por ejemplo, McCarney, et al. (2004) afirma que esos datos "ayudarán a establecer en qué medida las personas responden a un conjunto de cuidados en lugar de a la intervención homeopática aislada"⁸⁹.

1.5.4. Situación de la Homeopatía en España

En España se funda, en 1845, la Sociedad Hahnemanniana Matritense, por iniciativa de médicos homeópatas madrileños, entre los que figuraba el Dr. José Núñez Pernía, su primer presidente. Autorizada por R.O. de 23 de abril de 1846, fue el motor de la Homeopatía en nuestro país y promotora de la creación en Madrid del Instituto Homeopático y Hospital de San José, inaugurado en 1878, año en el que, además de la atención homeopática hospitalaria, se imparte formación académica homeopática autorizada y subvencionada por el gobierno español desde 1878 a 1888, estableciendo un importante consultorio homeopático asistencial que atenderá a decenas de miles de pacientes a lo largo de su existencia. Conjuntamente, cuenta con 50 años de prensa homeopática y 9 cabeceras periodísticas⁹⁰.



Figura 22: Dr. José Núñez Pernía⁹¹

A lo largo de las siguientes décadas, la Homeopatía siguió desarrollándose en nuestro país. En una época en la que empezó a decaer en Madrid, se crea la Academia Médico Homeopática de Barcelona que, desde sus comienzos, dispuso de un dispensario gratuito para atender a los enfermos pobres, propagando así la Homeopatía desde la aplicación práctica. Será en Barcelona donde se celebre el “I Congreso Homeopático Internacional” en 1924. En España había 124 médicos homeópatas en 1925, cifra proporcionalmente comparable a la de otros países como Francia, Reino Unido o Alemania.

Tras este congreso, se organizaron otros dos en Madrid: 1929 y 1933, con gran apoyo institucional, tanto político como académico, contándose, entre sus miembros de honor, con el Prof. Santiago Ramón y Cajal y pronunciando sendas conferencias el Dr. Gregorio Marañón y Salvador de Madariaga. La Guerra Civil de 1936 condicionó nuestra historia en todos los ámbitos. En lo que a la Homeopatía se refiere, significó la pérdida de continuidad con lo que había sido el desarrollo de esta doctrina médica en el siglo XIX. En general, se puede decir que el rastro de esta terapéutica se fue borrando paulatinamente de la memoria colectiva

BOLETIN CLÍNICO

DEL INSTITUTO HOMEOPÁTICO DE MADRID.

Año I.	15 de Enero de 1881.	Núm. 1.
--------	----------------------	---------

NUESTROS PROPÓSITOS.

Sin que desconozcamos la importancia de la exposición doctrinal de la Medicina homeopática, y de las discusiones de la parte filosófica que se encarna en sus principios fundamentales, no ha de ser esa la ocupación del BOLETIN CLÍNICO, que hoy sale á luz por primera vez, y sus tareas más especiales consistirán, correspondiendo á lo que su nombre indica, en dar á conocer los casos morbosos tratados en las enfermerías y en el Consultorio público del hospital de San José; pues aún limitado á tan modesta esfera, no dejará de contribuir á la propaganda de la Homeopatía, llevando al ánimo de los no creyentes y de los que abrigan dudas acerca de la superioridad de este método curativo la prueba de los hechos que todos exigen para adquirir convicciones sobre cualquiera descubrimiento que se anuncia en la Medicina experimental. Reseñando con toda verdad y conciencia las enfermedades sometidas al tratamiento homeopático en este establecimiento, cuyas clínicas están abiertas para cuantos quieran presenciar y enterarse de los procedimientos terapéuticos seguidos por los profesores del mismo, aportaremos nuestro débil contingente al progreso médico, y complaceremos á los lectores que buscan con preferencia en los periódicos de nuestra escuela más bien los resultados de la práctica que los artículos teóricos.

*Figura 23: Nº 1 del "Boletín Clínico del Instituto Homeopático de Madrid"*⁹²

Hubo que esperar hasta finales de los años setenta para que, en el marco general de la transición social y política, se crearan las condiciones favorables para el resurgimiento de la Homeopatía. En este proceso de renacimiento, jugó un destacado papel el intercambio de médicos españoles con colegas de otros países, especialmente de Francia, México y Argentina. Asimismo, el trabajo de la Academia Médico Homeopática de Barcelona que, con su continuidad a través de diversos avatares, permitió la formación de nuevas generaciones de médicos. Así, en los años 80 aumenta el número de médicos homeópatas, se crean asociaciones de ámbito nacional y autonómico, y se incrementa considerablemente la demanda de tratamientos y medicamentos homeopáticos⁹³.

Actualmente, la Homeopatía es cada vez más demandada por la sociedad: uno de cada tres españoles (33%) ha recurrido a la Homeopatía en alguna ocasión, y un 27% lo hace de forma ocasional o regular⁹⁴. De hecho, más de 10.000 médicos en España ya prescriben, habitual u ocasionalment, medicamentos homeopáticos, dentro de los cuales, el número de especialistas que los integran en su práctica cotidiana va en aumento, hasta 4.400 pediatras, 700 ginecólogos y 4.300 médicos generales del Sistema Nacional de Salud. Se emplea para el abordaje tanto de patologías agudas como crónicas, ya sea como medicamentos de primera elección, asociados a otros tratamientos, o como complemento de otra terapéutica. Precisamente, esta última es la situación más frecuente, principalmente en el caso de los pacientes con enfermedades crónicas⁹⁵.

Respecto a la legislación vigente que regula la Homeopatía, debemos señalar que su norma deriva del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se reglamenta el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente⁹⁶. Asimismo, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios es el organismo responsable de autorizar en el territorio español a los fabricantes de medicamentos homeopáticos y a los laboratorios importadores ⁹⁷.

La incorporación de la Homeopatía a las actividades de los Colegios Oficiales de Médicos y Farmacéuticos, así como a las Sociedades Científicas, ha contribuido a situar a la Homeopatía al mismo nivel que cualquier otro método terapéutico, fomentando su mayor aceptación por parte de los profesionales sanitarios. Para ello, en diciembre de 2009, la Organización Médica Colegial (OMC) de España reconoció por unanimidad en asamblea a la Homeopatía como acto médico⁹⁸, exigiendo los mismos requisitos científicos y éticos que se exigen para cualquier otra actividad médica: diagnóstico previo, indicación terapéutica, cualificación del profesional y asistencia en centros debidamente autorizados.

De manera paralela al incremento del interés, también ha aumentado el conocimiento científico relacionado con la Homeopatía. Desde las administraciones, organizaciones y universidades se ha impulsado el estudio de la Homeopatía, su

regularización y su difusión. El aumento de la oferta formativa, donde destacan nuevas iniciativas, como la Cátedra Universidad-Empresa Boiron de Investigación, para la docencia y divulgación de la Homeopatía, que funcionó entre 2010 y 2014, en la Universidad de Zaragoza, ha facilitado que la comunidad científica tenga un conocimiento adecuado de este método terapéutico. Los cursos de postgrado, tanto universitarios como aquellos acreditados por el Sistema Nacional de Salud en el marco de la formación continuada, ofrecen a estos profesionales la posibilidad de formarse y, en algunos casos, de realizar prácticas tuteladas en un centro de salud con pacientes derivados de los propios médicos de atención primaria.

Siguiendo esta evolución, en los años 90 y la primera década del siglo XXI, la Homeopatía entra de facto en las universidades españolas mediante Masters y cursos de Especialista o Experto Universitario, dirigidos a Licenciados en Medicina, Farmacia, Veterinaria u Odontología. Destacan en este sentido las Universidades de Barcelona, Córdoba, Murcia, Pública de Navarra, Sevilla, Valladolid y Zaragoza⁹⁵.

En la actualidad, la formación en Homeopatía es impartida mayoritariamente por Universidades y Colegios Profesionales españoles, complementándose con una amplia oferta de actividades de formación continuada acreditada en Homeopatía, por el Sistema Nacional de Salud (SNS) y con la programación, por parte de diversas Sociedades Científicas, de sesiones específicas en sus Congresos médicos y farmacéuticos. En la etapa comprendida entre los años 2009 y 2016, se han impartido cursos acreditados en diversas universidades y Colegios Profesionales de médicos y farmacéuticos de España.

1.5.5. Homotoxicología

1.5.5.1. Conceptos

La Homotoxicología, o Medicina Biorreguladora, es una escuela de Homeopatía desarrollada, a mediados del siglo XX, por el médico alemán Hans Heinrich Reckeweg (1905-1985), que considera a la enfermedad como el resultado de un proceso de intoxicación progresiva del organismo y emplea medicamentos

homeopáticos combinados (a diferencia de la Homeopatía clásica o unicista) para favorecer la desintoxicación. Esta idea se desarrolló tomando como base la Homeopatía, con el propósito de ofrecer una perspectiva integral de la síntesis de la ciencia médica.



Figura 24: Dr. Hans Heinrich Reckeweg⁹⁹

Hans Heinrich Reckeweg formuló el principio fundamental de la Homotoxicología de esta forma:

“Según la Homotoxicología, todos aquellos procesos, síndromes y manifestaciones que conocemos como enfermedades son la expresión de la lucha del organismo contra las toxinas y de su intención de neutralizarlas y excretarlas. El organismo ganará o perderá esta lucha. Esos procesos que denominamos enfermedades son siempre procesos biológicos, es decir, procesos teleológicos naturales, que sirven para la defensa contra las toxinas y la destoxicación.”¹⁰⁰

1.5.5.1.1. Homotoxinas

Homotoxinas son todos aquellos factores materiales (químicos o bioquímicos) e inmateriales (físicos, psíquicos), que pueden causar trastornos de la salud en los

seres humanos. Por tanto, la acción de estos agentes nocivos provoca disregulaciones en el organismo. Además de las enfermedades que se desencadenan por una carencia o déficit de sustancias de importancia vital, la mayoría de las patologías tienen su origen, sobre todo, en los efectos de las homotoxinas. Reckeweg eligió el término “homotoxinas” porque no todas las sustancias nocivas y toxinas son tóxicas para todos los organismos, o no lo son en el mismo grado¹⁰¹.

La toxicidad puede ser un efecto molecular bioquímico directo, un efecto bloqueante físico o incluso un efecto interactivo perjudicial. Es esencial la actividad de interferencia o de bloqueo de las homotoxinas sobre el funcionamiento normal de los sistemas orgánicos o de los sistemas activadores o reguladores (sistema hormonal, sistema nervioso, etc.). Por lo tanto, no interesa únicamente la homotoxina en sí misma, sino también, y tal vez incluso más, los efectos que produce (incluso a distancia) sobre la célula.

En resumen, una homotoxina es una sustancia que ejerce un efecto patológico directa o indirectamente sobre el organismo humano. La sustancia en sí no es lo más importante, sino el efecto que tiene ésta sobre el organismo.

Estas homotoxinas pueden proceder del exterior (homotoxinas exógenas) u originarse en el propio organismo (homotoxinas endógenas).

- **Tipos de homotoxinas**

▪ **Homotoxinas exógenas**

Son sustancias que ingresan en el organismo desde fuera y realizan un efecto directo o indirecto sobre tejidos, órganos o sistemas de regulación. Incluso un estilo de vida saludable no es garantía de estar libre de homotoxinas exógenas porque apenas podemos influir en la entrada de muchas de ellas (polvo del aire, radiaciones, gases, etc...). Algunas actúan en pequeñas dosis, otras necesitan mayores cantidades o contactos prolongados. Algunas homotoxinas se hacen tóxicas al combinarse con otras sustancias.

Ejemplos de homotoxinas exógenas son: mercurio, plomo y otros metales pesados, gases industriales y del tráfico, materiales tóxicos en el hogar (pegamentos, pinturas, quitamanchas, productos de limpieza y desinfección...), colorantes, aromatizantes, etc. Algunas de ellas son bien conocidas (tabaco, alcohol, drogas diversas), otras son menos conocidas (aromatizantes, colorantes, edulcorantes alimentarios) o, incluso, poco conocidas (cadmio, pegamentos, gases, radiaciones, etc.).

- **Homotoxinas endógenas**

Se crean dentro del organismo y corresponden a productos intermedios o finales, siendo en muchas ocasiones productos del metabolismo, por ejemplo, CO₂, ácido láctico, urea, oxalato cálcico, amoníaco, etc. Otras homotoxinas endógenas son el resultado, por ejemplo, de un desequilibrio en la secreción hormonal (por ejemplo, alteración en el equilibrio de estrógenos y testosterona, etc.).

Incluso aquellas sustancias que normalmente existen en el organismo en pequeñas cantidades, pero que al acumularse causan toxicidad, pueden también considerarse homotoxinas, y serán una diana terapéutica si no pueden ser eliminadas mediante los procesos fisiológicos normales.

Ambas clases de homotoxinas pueden generar toxicidad por exposición aguda o por bioacumulación de pequeñas dosis repetidas. Es decir, como decía Paracelso, *“la dosis hace el veneno”*. Por ejemplo, una sustancia como el arsénico, muy tóxica para el organismo en dosis elevadas, es beneficiosa a pequeñas dosis. De igual modo, sustancias beneficiosas como el agua, pueden ser muy tóxicas a dosis elevadas.

1.5.5.1.2. Factores que determinan la sobrecarga homotóxica

Además de la propia homotoxina, se tienen que estudiar aspectos del estilo de vida y del entorno. Hay aspectos químicos, nutricionales, farmacológicos o incluso factores que se relacionan con la rigidez de la regulación y los campos de interferencia. Por lo tanto, éstos son los principales factores que determinan la sobrecarga homotóxica.

Debemos tener en cuenta pues¹⁰²:

- La sustancia
- Las dosis (repetidas)
- El tiempo de interacción con el organismo
- La adaptación a la intoxicación
- La susceptibilidad del organismo
- Las capacidades de almacenamiento (MEC)
- Las capacidades de excreción
- Las interacciones (potenciadoras o inhibidoras) con otras sustancias procedentes del entorno directo del organismo.

De hecho, podemos afirmar que una toxina sólo se hace tóxica en el organismo en condiciones bien definidas, y que no toda homotoxina tiene el mismo grado de toxicidad para todos los organismos humanos.

1.5.5.1.3. Homotoxicosis

La homotoxicosis es un estado fisiopatológico que se origina tras la acción de una homotoxina sobre células y tejidos. Una homotoxicosis se manifiesta de forma humoral o celular y puede acompañarse de cambios morfológicos en los tejidos. La homotoxicosis se designa según la homotoxina que la origina. La homotoxicosis induce medidas de defensa del organismo con el objetivo de eliminar las homotoxinas y restablecer, si es posible, las condiciones fisiológicas.

1.5.5.1.4. Teoría de las fases

Según la Homotoxicología, el organismo reacciona ante una progresiva intoxicación mediante, sucesivamente, seis fases:

1. Fase de excreción (diarrea, vómito)
2. Fase de inflamación (eczema, fiebre)
3. Fase de deposición (verrugas, adiposidad)
4. Fase de impregnación (asma, angina pectoris)
5. Fase de degeneración (tuberculosis, cirrosis)
6. Fase de desdiferenciación (cáncer).

La Tabla de la Evolución de la Enfermedad (TEE), previamente denominada tabla de seis fases, es un instrumento para evaluar la evolución de la enfermedad del paciente, ya que muestra el desarrollo cronológico de diferentes síntomas de una enfermedad en el marco de la regulación basal. La utilización correcta de la misma no sólo nos da idea de la gravedad de la enfermedad del paciente, sino que también ayudará al médico a establecer un plan terapéutico eficaz. Cada fase se transforma de forma fluida en otra y se observan síntomas guía típicos de cada fase.

Inicialmente (1957), a la “Fase de Inflamación” (nombre actual) se le llamó “Fase de Reacción”, porque el cuerpo está reaccionando a la homotoxina. La actual “Fase de Desdiferenciación” (inversa de la diferenciación embrionaria de las células) se denominó “Fase Neoplásica”, debido a la nueva formación de tejido en los tumores. Como el Dr. Reckeweg estaba muy interesado en la toxicología, sólo hay unas pocas referencias a las enfermedades relacionadas con la mente. Esto es completamente diferente en la última versión de la tabla.

Recuperación salud				Estado caquéctico muerte		
Tejidos	Fases humores Enfermedades de la disposición			Fases celulares Enfermedades de la constitución		
	Fase de Excreción	Fase de Inflamación	Fase de Deposición	Fase de Impregnación	Fase de Degeneración	Fase de Neoplasia
1. Ectodérmicos						
Epidérmicos						
Orodérmicos						
Neurodérmicos						
Simpaticodérmicos						
2. Endodérmicos						
Mucodérmicos						
Organodérmicos						
3. Mesénquimicos						
Intersticiodérmicos						
Osteodérmicos						
Linfodérmicos						
Cavodérmicos						
4. Mesodérmicos						
Nefrodérmicos						
Serodérmicos						
Germinodérmicos						
Musculodérmicos						
Principio excretor, enzimas intactas, tendencia a la autocuración, pronósticos favorables				Principio condensador, lesión enzimática, empeoramiento, pronósticos dudosos		

Tabla 3: Representación gráfica bidimensional de la progresión o regresión de las enfermedades en seis fases¹⁰³

Esta tabla es una representación gráfica bidimensional de la progresión o regresión de las enfermedades en seis fases, como respuesta a la forma en la que reacciona el sistema de defensa del organismo a la presencia de homotoxinas (exógenas y endógenas):

- En el eje de abscisas, se disponen las fases de las enfermedades en orden creciente de gravedad.
- En el eje de ordenadas, se ubican los diferentes tipos de tejidos y órganos, conforme a su origen embrionario.

A finales de la década de 1980, se realizaron cambios fundamentales en la tabla anterior. El dato principal es que se añadieron las fases matriciales al concepto existente de Reckeweg. En la medicina biológica se denomina actualmente Matriz Viviente (MV), a la matriz formada por diferentes niveles o componentes (extracelular, intracelular e intranuclear). La matriz extracelular (MEC) es una zona de transmisión entre todos los sistemas reguladores y la célula. Los nervios, los capilares, los vasos linfáticos... todos ellos comienzan o finalizan en la MEC. Ninguno de ellos se origina o termina en la célula. Las interacciones entre los diferentes sistemas tienen lugar en los intercambios de los mediadores muy diferenciados que se encuentran en la MEC.

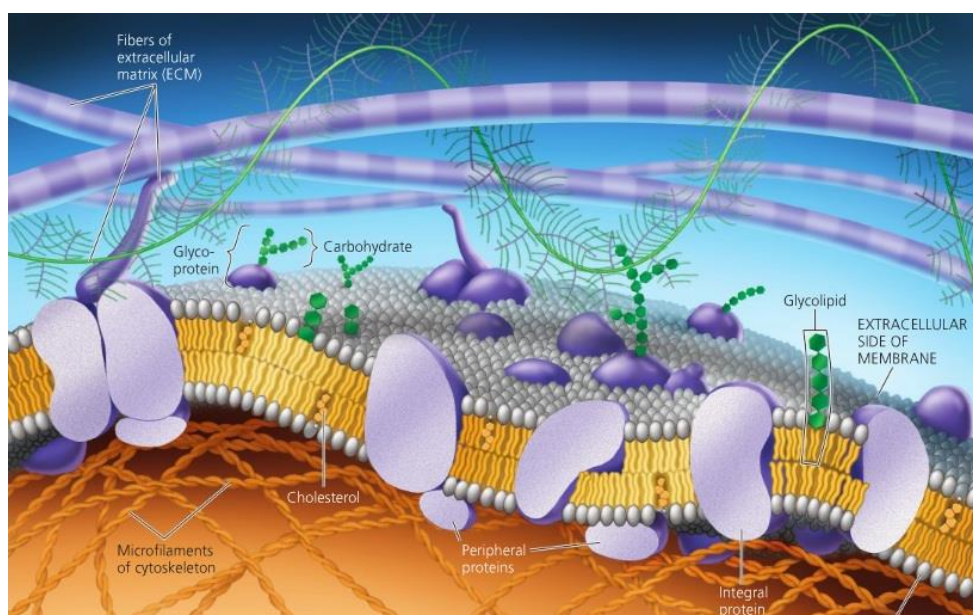


Figura 25: Elementos de la matriz extracelular¹⁰⁴

La propia MEC está formada por una red tridimensional fina de proteoglucanos, macromoléculas formadas por una proteína central unida a mucopolisacacáridos, denominados glucosaminoglucanos. Su función es permitir la movilidad y migración de las células y filtrar sustancias que pueden ser transportadas al interior celular. Otros componentes son las glicoproteínas que permiten la adhesión entre los componentes de la matriz, entre las células y la matriz y entre las propias células. Por último, tenemos proteínas fibrilares que forman una red que otorga a la MEC características estructurales, resistencia (colágeno) y elasticidad (elastina).

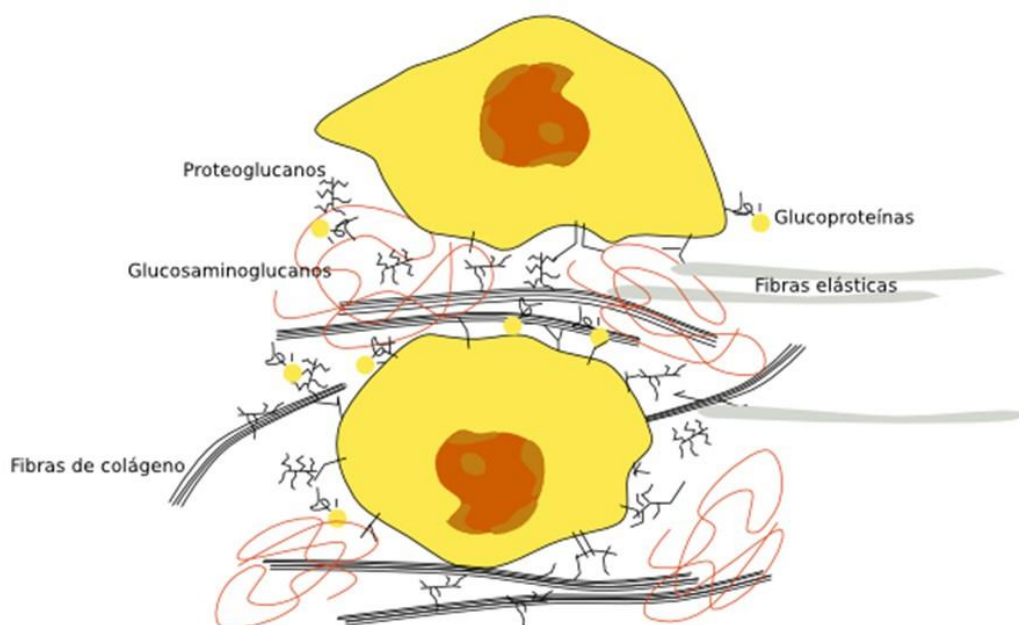


Figura 26: Componentes de la matriz extracelular¹⁰⁴

El principal motivo por el que, en la década de 1980, se incorporó la matriz a la tabla de las seis fases fue el hecho de que, en aquel momento, los homotoxicólogos pensaban que el depósito de las homotoxinas se producía en la matriz. En la actualidad, se tienen dudas respecto a este punto. En esta versión de la tabla permaneció la clasificación embriológica de los tejidos, pero las fases se

clasificaron en 3 bloques de 2 fases. Desde una división inicial de la tabla en dos bloques (humoral y celular), la tabla se dividió ahora en tres bloques, integrando la matriz como un hecho histológico (fases humorales, matriciales y celulares).

Para ser más correctos en la terminología de las fases, la “Fase de Reacción” se convirtió en una “Fase de Inflamación”, porque la reacción del sistema de defensa es una inflamación en la segunda fase. La “Fase de Neoplasia” se convirtió en la “Fase de Desdiferenciación”, debido a la característica de las posibilidades omnipotentes de la célula en proceso de desdiferenciación.

Segunda tabla de las homotoxicosis

Fases humorales			Fases de la matriz			Fases celulares	
Tejidos	Excreción	Inflamación	Deposición	DIVISIÓN BIOLÓGICA	Impregnación	Degeneración	Desdiferenciación
Ectodermo							
Entodermo							
Mesénquima							
Mesodermo							
Intercelular			Intracelular				

Década de 1980

Figura 27: Segunda tabla de homotoxicosis

- **Corte biológico:** es la línea de separación imaginaria situada entre las fases de deposición y las de impregnación. Separa la pura acumulación en la matriz extracelular de la incorporación de agentes nocivos a los componentes estructurales de la misma. Mientras que, en la fase de deposición, aún es posible la eliminación simple de las toxinas, en la fase de impregnación tienen lugar crecientes alteraciones estructurales y funcionales. Con ello se dificulta la eliminación espontánea endógena de las homotoxinas.

- El pasaje de una fase a otra se denomina **vicariación**. Un empeoramiento o aumento de la intoxicación del organismo es una vicariación progresiva o "disregulación", mientras que una mejoría o disminución de la intoxicación del cuerpo humano es una vicariación regresiva o "regulación".

En la última versión en 2006, expertos en Homotoxicología trabajaron juntos para elaborar una nueva tabla de seis fases, denominada ahora la Tabla de Evolución de la Enfermedad (TEE). Ha cambiado mucho en relación con las tablas anteriores.

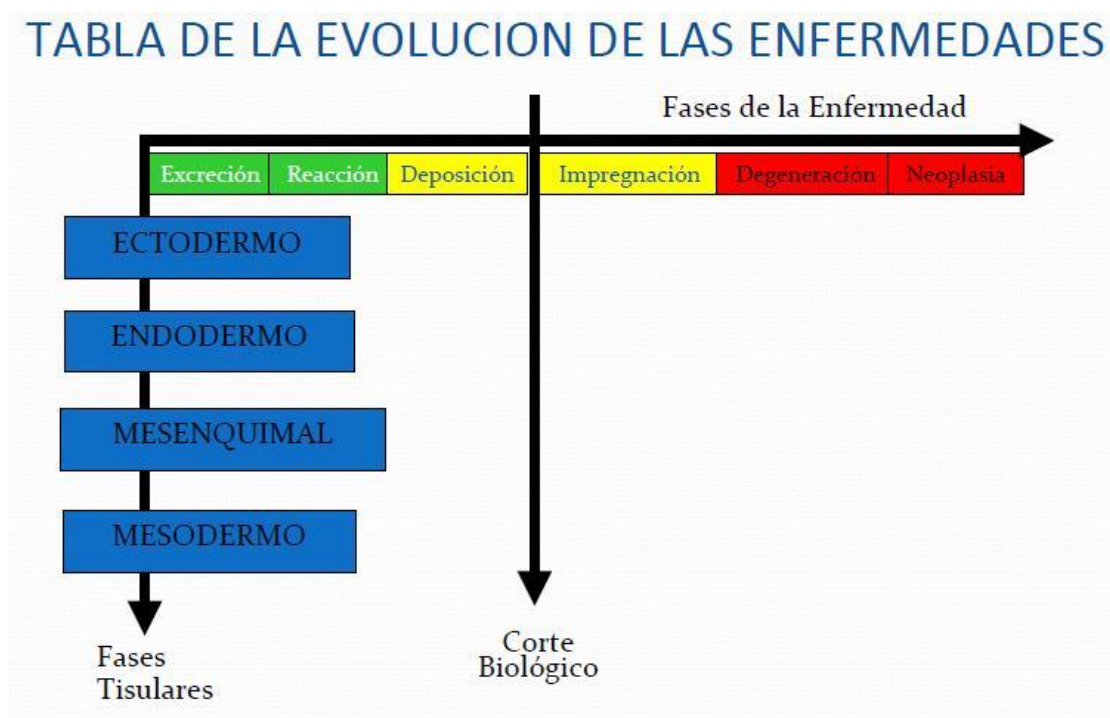


Figura 28: Tabla de la evolución de las enfermedades (TEE)¹⁰⁵

La tabla actual incluye o clasifica los tejidos según su origen embrionario, haciendo referencia a sus vicariaciones más plausibles en la misma capa embriológica.

▪ **Las seis fases:**

A) Fases humorales:

En las fases humorales no están alterados los sistemas intracelulares. El sistema de defensa se halla intacto y puede eliminar las homotoxinas a través de diferentes vías.

- **1ª Fase: fase de excreción**

Esta fase incluye fenómenos (manifestaciones) de aumento de los mecanismos fisiológicos de excreción. Es decir, comprende todas las hipersecreciones (endocrinas) e hiperexcreciones del organismo en diferentes órganos y tejidos. Como estas excreciones y secreciones están aumentadas en comparación con los estándares normales de la población, quizás deberían considerarse como una primera fase de la enfermedad. Naturalmente, la presencia de homotoxinas es un peligro latente y es necesaria la eliminación y detoxificación aunque, en condiciones normales, los órganos de detoxificación y los sistemas de excreción las eliminarán sin signos clínicos significativos y sin manifestar síntomas, al tratarse simplemente de una amplificación de un proceso fisiológico.

En este caso, aunque existe cierta carga de intoxicación (acumulación crónica de toxinas) por los hábitos de vida normales, el organismo la aborda de forma casi pasiva, sin que realmente se produzcan las manifestaciones clínicas típicas de las reacciones de defensa. Por ello, la eliminación de las toxinas transcurre como un aumento normal del proceso de excreción y el paciente no muestra otros síntomas clínicos.

- **2ª Fase: fase de inflamación**

Una vez que las homotoxinas logran alcanzar niveles extra y/o intracelulares, el organismo comienza a organizar cierta forma de reacción local de defensa para contrarrestar el estado de "intoxicación". La aparición de esta reacción local "inflamatoria" es la razón por la que se considera que el paciente se encuentra en una "fase de inflamación". Por tanto, todas las inflamaciones agudas se clasifican,

obviamente, en esta fase. Es importante que consideremos esta primera reacción inflamatoria como bienvenida, natural y como un intento fisiológico del organismo por eliminar las toxinas. Además, la activación de los fagocitos y de la fagocitosis podría considerarse como la primera fase reactiva de la detoxificación.

Pueden estar presentes todas las características clásicas de la inflamación: tumefacción, enrojecimiento, dolor, aumento de temperatura y pérdida de función del tejido afectado.

Se podría considerar la inflamación como un proceso de “limpieza” de la matriz extracelular. La célula aún no está afectada, aunque los procesos inflamatorios pueden dañar la célula de forma pasiva (por ejemplo, por los radicales libres liberados por neutrófilos).

En conclusión, las fases humorales se caracterizan por los intentos constantes del organismo de alcanzar una detoxificación espontánea (eliminación). Las estructuras intracelulares continúan intactas, pero podemos observar cómo numerosas células se pierden durante los procesos inflamatorios y más tarde serán reemplazadas por otras nuevas sanas. En estas fases existe una tendencia natural a la recuperación, lo que significa que, si se evitan posteriores intoxicaciones y se sitúa al paciente en una coyuntura favorable a la eliminación, el trastorno desaparecerá, siempre y cuando no existan obstáculos mecánicos.

El pronóstico de las alteraciones de este tipo es siempre favorable y el proceso de recuperación se puede acelerar mediante un tratamiento biorregulador.

B) Fases matriciales o de matriz

En estas fases, las homotoxinas se depositan primeramente en el retículo de la matriz extracelular. En una evolución posterior, se alteran tanto sus componentes estructurales como sus funciones. En caso de persistir la enfermedad, se produce una sobrecarga y lesión progresiva de las estructuras intracelulares.

- **3ª Fase: fase de deposición**

En esta fase, los mecanismos de excreción del organismo están sobrecargados y las toxinas se depositan en la matriz extracelular. Es la expresión de la incapacidad del organismo para eliminar (excretar) las homotoxinas y en ella predominan procesos que se desarrollan en el seno de la matriz extracelular y trastornos de la regulación. Se llega a esta fase cuando el organismo tiene que almacenar (depositar) toxinas temporalmente. Esto puede ocurrir por diferentes razones:

- El proceso inflamatorio (fase previa) no se activó adecuadamente o estaba bloqueado/suprimido (por ejemplo, por fármacos antiinflamatorios).
- Los mecanismos de excreción son hipofuncionales o la carga tóxica es excesiva.

Por consiguiente, si las vías de la inflamación están bloqueadas o la cantidad de homotoxinas está descontrolada, el organismo elegirá un proceso de almacenamiento o depósito (temporal) de las homotoxinas.

Clínicamente, esta fase es un proceso relativamente silencioso, con muy pocos signos y síntomas clínicos, pero bastante peligrosa. Es sólo cuestión de tiempo que las homotoxinas impregnen el interior de la célula o interfieran con la célula desde el exterior y tengan muchos efectos sobre las funciones celulares normales.

- **4ª Fase: fase de impregnación**

Cuando las homotoxinas comienzan a “impregnar” la matriz extracelular o el interior de las células o tienen efectos intracelulares, aparecen las enfermedades de la fase de impregnación. Las homotoxinas se convierten prácticamente en parte de los componentes estructurales del tejido conectivo y de la matriz extracelular.

Algunas toxinas (como por ejemplo los virus) también pueden penetrar directamente en las células del tejido conectivo y/o del parénquima. Las toxinas que alcancen esta fase comenzarán a inducir cambios funcionales en la matriz extracelular y en las células, como bloqueos enzimáticos y de rutas metabólicas, afectando a la cadena respiratoria mitocondrial, etc... Observamos un

funcionamiento menos eficiente de la célula y las reacciones del organismo frente a las homotoxinas con frecuencia ya no son eficaces. Una mínima carga de una homotoxina específica produce una reacción hiperérgica de los mecanismos de defensa del organismo (asma, fiebre del heno, migraña, úlcera gástrica,...). Histológicamente, comienzan a ser evidentes ciertos cambios en los componentes estructurales.

Desde el punto de vista clínico, la aparición de signos y síntomas son indicativos de la existencia de daños celulares.

Se puede llegar a las fases de impregnación en un corto espacio de tiempo, dependiendo de las características de las homotoxinas. La mayoría de los virus intentarán penetrar en la célula huésped y proliferar rápidamente y, aunque el organismo intentará desarrollar una defensa específica (inmunoglobulinas) y eliminar las células infectadas (actividad de las células T y eliminación inducida por células NK), la situación aguda es una fase de impregnación, debido a la presencia intracelular de homotoxinas (virus). Incluso, si se produce posteriormente una regeneración completa del tejido y se sustituyen las células perdidas, si el virus se incorpora al material genético de la célula huésped, la afección vírica permanece en una fase de impregnación durante el tiempo en el que el virus esté presente. En los síndromes posvirales, esta situación puede persistir durante mucho tiempo, incluso años.

A modo de resumen, las fases de matriz tienen una importancia fundamental en la historia patológica del paciente, ya que es ahí donde tiene lugar el salto de lo extra a lo intracelular. El que la matriz extracelular esté bien regulada y equilibrada es básico para la protección del organismo frente a la evolución hacia enfermedades degenerativas y crónicas.

C) Fases celulares

En las fases celulares de una enfermedad, los sistemas de la célula experimentan una destrucción progresiva. El sistema de defensa del organismo ya no está en condiciones de eliminar por sus propios medios las toxinas de las células y de la matriz extracelular. Es típico de estas fases el llamado bloqueo o rigidez de la regulación.

- 5ª Fase: fase de degeneración

En esta fase se producen desarrollos patológicos que conducen a lesiones y destrucciones de mayores unidades celulares de un órgano. El sistema natural de defensa ya no tiene capacidad para eliminar o excretar las toxinas de las células y/o de la matriz extracelular. Cada vez son más las estructuras intracelulares, incluyendo componentes genéticos, membranas celulares, grupos y sistemas celulares con graves daños. La intoxicación progresiva causa la pérdida completa de la función de las células afectadas hasta que finalmente mueren. A largo plazo, vemos pérdida de tejido y limitación funcional de todo el tejido afectado. Por definición, las fases de degeneración incluyen enfermedades crónicas degenerativas, la mayoría de las mismas irreversibles en el tiempo.

- 6ª Fase: fase de desdiferenciación

Las enfermedades de esta fase se caracterizan por la generación de formas celulares indiferenciadas y no especializadas. Incluyen todas las enfermedades cuya característica principal es la proliferación celular anormal (crecimiento del tejido). Las células pierden su especificidad y se desdiferencian en células omnipotentes (especificidad embriológica inversa), pudiendo también perder su control de restricción fácilmente y comenzar a migrar a otras localizaciones del organismo (metástasis).

En esta fase de degeneración completa, el organismo se ve cada vez más afectado por las homotoxinas endógenas, es decir, por toxinas generadas dentro del

propio organismo por destrucción celular. Todos los tumores malignos, cánceres, se clasifican en esta fase.

Como se deduce de lo expuesto, las fases celulares representan el estadio final y más profundo de la carga tóxica, aquél en el que las toxinas han tomado el interior de las células. De forma lenta pero segura, las funciones celulares son inhibidas hasta que se llega a su destrucción. Los mecanismos de autorregulación fallan y el organismo intenta compensarlos. La eliminación celular tras la apoptosis, la actividad de los polimorfonucleares, la de las células agresoras naturales (células NK “natural killer”) y la de las células citotóxicas, se vuelven insuficientes o estériles.

La condensación o la deposición de las homotoxinas en el interior celular es el suceso fundamental de las fases celulares y se puede deber bien a la presencia de homotoxinas intracelulares, bien a la acción intracelular de homotoxinas extracelulares. En este entorno, la alteración del paso de mediadores desde el exterior es bidireccional, del exterior al interior y hacia el interior celular, pudiendo causar disfunciones intracelulares. De esta forma, la intoxicación del ambiente celular y la alteración en su oxigenación, pueden también suponer la disfunción o la muerte celular, alterando las estructuras celulares de forma prácticamente irreversible.

Es cierto que existe una tendencia espontánea hacia el empeoramiento de los cuadros y, si no se aplica tratamiento, el estado del paciente se deteriora y el pronóstico es normalmente desfavorable. Incluso en el caso de que se realice un drenaje correcto y completo de las homotoxinas (siempre que esto sea posible), el paciente mantiene su enfermedad de forma latente. El daño intracelular permanece, aún cuando el paciente no manifieste síntomas clínicos. Es en estos casos cuando al tratamiento de detoxificación y drenaje deberemos sumarle los otros dos pilares de la Medicina Biorreguladora: inmunomodulación y apoyo orgánico y celular para asegurar que el paciente se recupere en el máximo grado posible.

TABLA DE LAS HOMOTOXICOSIS (TABLA DE LAS SEIS FASES) Versión abreviada							
	FASES HUMORALES		FASES MATRICIALES		FASES CELULARES		
SISTEMAS ORGÁNICOS	Fases de excreción	Fases de inflamación	Fases de deposición	CORTE BIOLÓGICO	Fases de impregnación	Fases de degeneración	Fases de desdiferenciación
Piel	Sudación	Acné	Nevos		Alergia	Esclerodermia	Melanoma
Sistema nervioso	Falta de concentración	Meningitis	Esclerosis cerebral		Migraña	Alzheimer	Gliosarcoma
Sistema sensorial	Secreción lagrimal, Otorrea	Conjuntivitis, Otitis media	Chalacion, Colesteatoma		Iridociclitis Acúfenos	Degeneración macular, Anosmia	Amaurosis, Malignomas
Aparato locomotor	Artralgias	Epicondilitis	Exóstosis		Poliartritis crónica	Espondilosis	Sarcoma, condroma
Vías respiratorias	Tos, Expectoración	Bronquitis aguda	Silicosis, pulmón del fumador		Bronquitis crónica (obstructiva)	Bronquiectasias, Enfisema	Carcinoma bronqui
Sistema Cardio-circulatorio	Alteraciones cardíacas funcionales	Endo-, Peri-, Miocarditis	Cardiopatía coronaria		Insuficiencia cardíaca	Miocardopatía	Endoteloma
Sistema Gastro-intestinal	Pirosis	Gastroenteritis, Gastritis	Gastritis hipertrófica		Gastritis crónica, Malabsorción	Gastritis atrófica, Cirrosis hepática	Carcinoma esofágico, Carcinoma de colo
Sistema Urogenital	Poliuria	Infección de las vías urinarias	Litiasis urinaria, Litiasis renal		Infección crónica de las vías urinarias	Esclerosis renal	Carcinomas
Sangre	Reticulocitosis	Leucocitosis, Supuración	Poliglobulia, Trombocitosis		Alteraciones de la agregación	Anemia, Trombocitopenia	Leucemia
Sistema linfático	Linfedema	Linfangitis, Amigdalitis, Linfadenitis	Tumefacción ganglionar		Insuficiencia del sistema linfático	Formación de fibrosis	Linfomas, Enfermedad de Hodgkin, Linfomas no hodgkinianos
Metabolismo	Desplazamiento de electrolitos	Trastornos del metabolismo de los lípidos	Gota, Obesidad		Síndrome metabólico	Diabetes mellitus	Falta de reacción
Sistema hormonal	Sensación de globo	Tiroiditis	Bocio, adenoma		Tirotoxicosis, Intolerancia a la glucosa	Molestias climatéricas	Carcinoma tiroideo
Sistema inmunológico	Tendencia a las infecciones	Debilidad inmunológica, Infecciones agudas	Debilidad reactiva		Enfermedades autoinmunes, insuficiencia inmunológica, infecciones crónicas	SIDA	Falta de reacción
	Alteración*	Reacción*	Fijación*		Cronificación*	Deficiencia*	Disgregación*
Psique	Trastornos psíquicos funcionales, Nerviosismo	Estados depresivos reactivos, Síndrome hiperkinético	Manifestaciones psicósomáticas, Neurosis, Fobias, Depresión neurótica		Depresión endógena, Psicosis, Neurosis de ansiedad, Síndrome Psicorgánico	Estados de desestructuración esquizofrénica, Demencia	Manía Catatonía

Tabla 4: Tabla de las homotoxicosis (tabla de las seis fases, versión abreviada)¹⁰²

1.5.5.2. Enfoque homotoxicológico del sistema linfático

El sistema linfático es de gran importancia para la defensa y la inmunidad del organismo. En Homotoxicología, el sistema linfático es también muy importante por su función de transporte de homotoxinas desde el medio extracelular (espacios intersticiales) hacia la sangre, y de allí a los órganos detoxificadores como el hígado y los riñones.

En las últimas décadas, las investigaciones, sobre todo en el campo de la inmunología y del cáncer, han aumentado enormemente nuestros conocimientos sobre la función del sistema linfático con su compleja red de órganos en el seno del sistema inmunocompetente. Por ejemplo, antes la amigdalectomía y apendicectomía se realizaban ante la menor aparición de síntomas y signos clínicos. Más recientemente, su exéresis quirúrgica se considera solo en última instancia, cuando se ha hecho todo lo posible para conservarlos.

Al igual que ocurre con el sistema venoso, el origen funcional del sistema linfático es el espacio extracelular. En la MEC, nadando en el líquido intersticial hay todo tipo de sustancias que es preciso alejar para evitar la intoxicación de las células. Muchos sistemas actúan en la MEC gracias a diversos tipos de mediadores que, a menudo, han de eliminarse después de haberse utilizado (por ejemplo, hormonas). El sistema arterial le aporta a la MEC no solo sustancias valiosas, sino también homotoxinas.

Los investigadores holandeses Lamers, Van Wijk y Linnemans¹⁰⁶ describieron la MEC como un sistema biorregulador básico (SBRB), en el que interactúan los distintos sistemas recíprocamente para regular la homeostasis del organismo. Esto solo puede suceder si no hay elementos perturbadores como homotoxinas. Las homotoxinas pueden bloquear las transmisiones de los mediadores y provocar que los procesos enzimáticos no generen sustancias muy necesarias, produciendo hipoxia celular, etc... Podemos afirmar que el drenaje principal de la MEC o el SBRB lo realiza el sistema linfático y que este sistema tiene vital importancia en cualquier forma de medicina biológica. Ésta es también la razón de que los tres pilares de los tratamientos antihomotóxicos comiencen por el drenaje y la mejora de las funciones linfáticas, factor crucial para el éxito del tratamiento.

Uno de los efectos inmunomoduladores de los fármacos que regulan la inflamación en la medicina antihomotóxica, obedece a una reacción de asistencia inmunológica tras la toma de componentes orgánicos en concentraciones bajas. Para el éxito de esta reacción, es vital el papel del sistema linfático. Los linfocitos

Treg iniciados (linfocitos TH3 CD4+) se clonan para formar un ejército de linfocitos Treg inmunocompetentes idénticos. Esta tarea principal se realiza en los ganglios linfáticos, y el transporte de los linfocitos Treg iniciales (después del contacto con las células presentadoras de antígenos) se realiza por el sistema linfático.

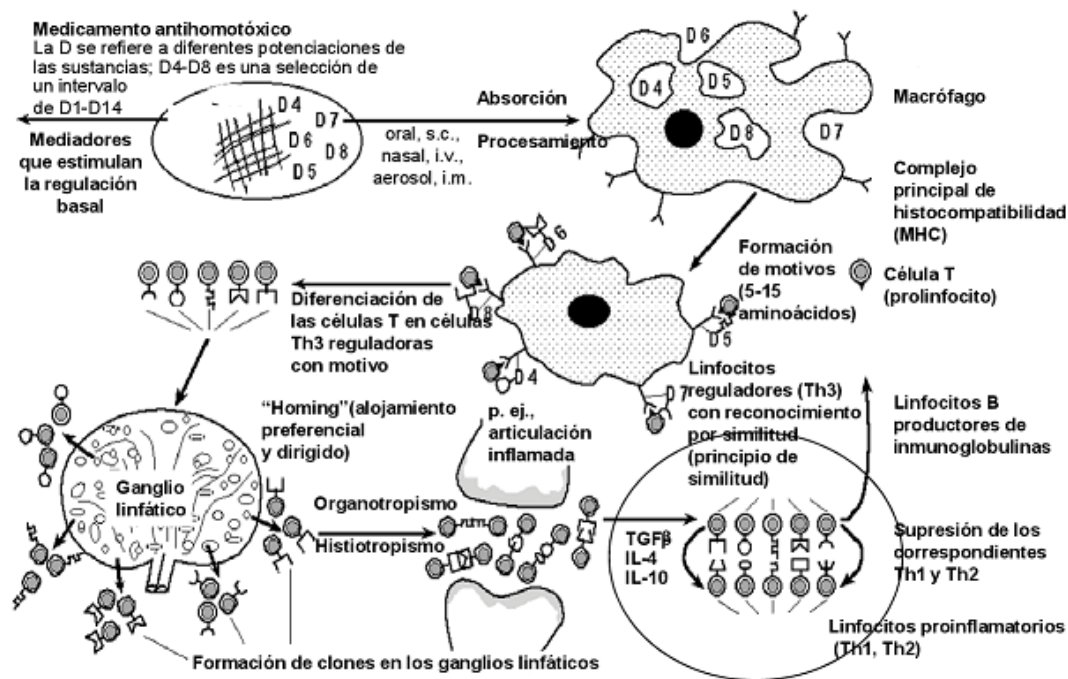


Figura 29: Reacción de asistencia inmunológica según Heine¹⁰⁷

En la terapia antihomotóxica, la potenciación del sistema linfático es una estrategia habitual en los procesos inflamatorios. Los medicamentos desencadenantes de reacciones de asistencia inmunológica se potencian con los que mejoran el sistema linfático.

1.5.5.3. Terapéutica antihomotóxica

Los homeópatas clásicos emplean exclusivamente los denominados medicamentos homeopáticos simples o unitarios, de los que sólo una parte son realmente remedios constituidos por una sola sustancia (por ejemplo, azufre,

mercurio, arsénico, etc...), o son extractos vegetales que contienen una mezcla muy compleja de diversas sustancias. Sus componentes están potenciados según las normas de elaboración definidas en la farmacopea homeopática y se utilizan, tras la anamnesis y la subsiguiente repertorización, conforme al principio de similitud. Los denominados repertorios (listados de síntomas producidos por medicamentos) facilitan a los homeópatas la elección de los medicamentos más adecuados en cada caso.

En cambio, los medicamentos antihomotóxicos se utilizan habitualmente basándose en sus indicaciones. A diferencia de la Homeopatía clásica, la Homotoxicología o Medicina Biorreguladora parte del diagnóstico diferencial y se considera incluso como un enlace entre las medicinas homeopática y alopática (término usado por los homeópatas para designar a la medicina convencional).

Los medicamentos antihomotóxicos o biorreguladores se componen normalmente de combinaciones de diferentes sustancias homeopáticas, en diversas diluciones empleadas simultáneamente elaboradas según las normas de la Farmacopea Homeopática Alemana (HAB) de 1978 y son medicamentos homeopáticos conforme a la Directiva 92/73 CEE.

En lo que respecta a las indicaciones médicas convencionales, la medicina antihomotóxica se vincula a la alopática, mientras que la utilización terapéutica de sustancias potenciadas la ligan a la Homeopatía. La medicina antihomotóxica es el eslabón entre la medicina alopática y la Homeopatía.

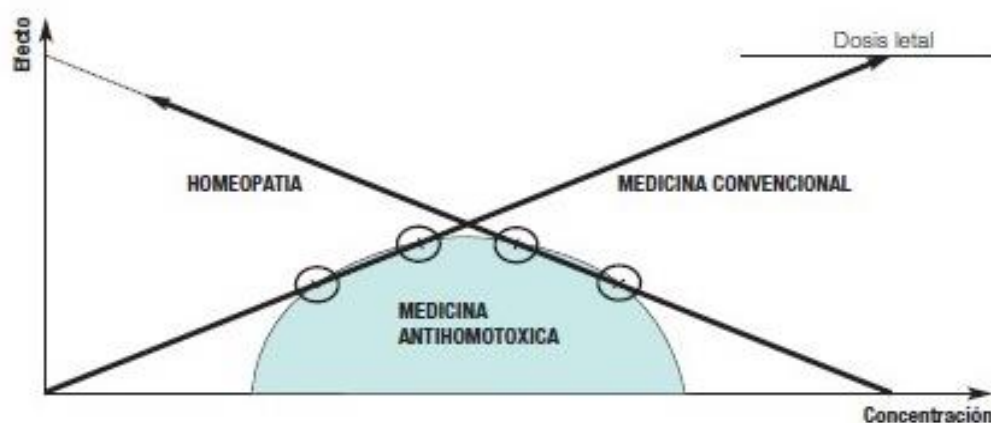


Figura 30: Medicina antihomotóxica, eslabón entre la Homeopatía y la medicina convencional¹⁰⁰

- *Medicina convencional: Cuanto más alta es la concentración, más intenso es el efecto (relación dosis-efecto, aumento de reacciones adversas).*
- *Homeopatía: Aumento del efecto con la disminución de la concentración (efecto óptimo no definible).*
- *Medicina antihomotóxica o biorreguladora: Eslabón entre la medicina convencional y la Homeopatía.*

A diferencia de los medicamentos homeopáticos unitarios, es fundamental que la utilización terapéutica de los medicamentos antihomotóxicos se lleve a cabo basándose en la Homotoxicología de Reckeweg. En particular, esto significa que el facultativo tiene que definir primeramente la ubicación actual de la enfermedad que sufre el paciente en la TEE. Debido a la gran complejidad de las enfermedades crónicas, para que la terapia antihomotóxica produzca buenos resultados es fundamental administrar los medicamentos antihomotóxicos adecuados a cada fase.

Dado el desarrollo en fases de las enfermedades, hay que prestar atención a los denominados efectos de vicariación, es decir, el desplazamiento de una enfermedad desde una fase a otra. El objetivo del tratamiento consiste en favorecer el desplazamiento de la enfermedad desde una fase a la derecha del corte biológico (fases 4 a 6) hacia una fase a la izquierda del mismo (fases 1 a 3). Para lograr este propósito, se debe abordar la excreción (eliminación) de homotoxinas con los medicamentos antihomotóxicos correspondientes.

La experiencia ha demostrado que, en muchas ocasiones, los medicamentos homeopáticos unitarios elegidos correctamente no son capaces de producir la

vicariación regresiva de la enfermedad desde las fases celulares 4 o 5, a no ser que se eliminen previamente ciertos defectos enzimáticos o bloqueos celulares, mediante agentes antihomotóxicos como catalizadores, organopreparados “suis” o nosodes. El similar indicado sólo surte efecto si se eliminan previamente los bloqueos, pues un medicamento homeopático unitario sólo actúa si el terreno reacciona, al menos en parte, a los estímulos del mismo. Los bloqueos de la capacidad de reacción han de ser eliminados con otras estrategias, como la excreción de homotoxinas (terapia de detoxificación), la terapia neural y medidas dietéticas.

Con la introducción del principio de vicariación en la terapia antihomotóxica, Reckeweg señala la dinámica de todo proceso patológico y/o de recuperación. Las interrelaciones existentes entre un biosistema y las homotoxinas nocivas varían continuamente en el curso de la enfermedad y durante el proceso de recuperación. Las fuerzas de autocuración del organismo normalmente se conservan durante la enfermedad e incluyen la tercera fase de la tabla de las seis fases de la Homotoxicología. Por el contrario, una vez cruzado el corte biológico, a partir de la cuarta fase prácticamente ya no es posible la autorregulación y la autorrecuperación del organismo. En este caso es necesario proceder a un tratamiento medicamentoso para lograr la recuperación.

Siguiendo la vicariación regresiva, es frecuente que una enfermedad pase a la fase 2 o a la 3. Esto exige normalmente el cambio de medicamento antihomotóxico, pues en la fase 2 suele ser necesario el medicamento indicado sintomáticamente en los casos agudos. En las fases 2 y 3 (pertenecientes a las fases humorales), el organismo todavía posee capacidad de autorregulación, de modo que sólo se requiere una medicación estimuladora para abordar los mecanismos de inflamación, particularmente en la matriz. Normalmente, el proceso de excreción de la enfermedad tiene lugar a través de la piel o de las mucosas. Un aumento de la transpiración, esputos, aumento de la diuresis, ligera diarrea y fiebre son signos favorables del desplazamiento de fase de una enfermedad celular, lo cual es indicativo de una mejoría de la enfermedad de base.

Para poder clasificar el estado actual o la fase en la que se encuentra un paciente en la tabla y realizar un seguimiento de su historia clínica, es necesario familiarizarse con la interpretación de cada eje de la TEE. En función de la localización de la fase en la que se encuentre el paciente en la TEE, será necesario establecer estrategias terapéuticas biorreguladoras específicas para inducir cambios curativos positivos.

Por consiguiente, la tabla no sólo indica la fase y la gravedad de los procesos patológicos, sino que constituye también la base para determinar o planificar el enfoque terapéutico más necesario para lograr una mejoría del estado de salud del paciente.

1.5.5.3.1. Ubicación del paciente en la TEE: unión de fase y tejido

Simplemente, la determinación del punto de intersección del eje de ordenadas (tejidos/órganos implicados) con el eje de abscisas (fase de evolución del proceso patológico), señalará inmediatamente el estado fisiopatológico del paciente en la fase de evolución de su proceso. Se podría decir también que, en la TEE, el eje de abscisas representa la forma ontogenética en la que el organismo ha aprendido a hacer frente a las homotoxinas. Por otra parte, el eje de ordenadas representaría la clasificación filogenética (embriológica) de un tejido/órgano al que pueden haber llegado las homotoxinas.

La TEE podría mostrar la impronta medioambiental e indica la capacidad de regulación del paciente, considerando esta impronta. Más exactamente, las tres primeras fases (excreción, inflamación y deposición) hacen referencia a la forma en la que el organismo reacciona a las intoxicaciones y cómo podría abordarlas inicialmente. Las tres últimas fases (impregnación, degeneración y desdiferenciación) están más relacionadas con lo que la intoxicación podría provocar en el organismo.

1.5.5.3.2. Evoluciones o cambios de fase en la tabla

La posición de la enfermedad del paciente en la TEE está sujeta a la migración o cambio de una fase a otra y de un tejido embriológico a otro. Las posibles direcciones son cuatro, pero dos los resultados previsibles:

- Progresiva: De izquierda a derecha y/o de arriba hacia abajo (evolución hacia la enfermedad, ver Fig. 28-pág. 83).
- Regresiva: De derecha a izquierda y/o de abajo hacia arriba (evolución hacia la salud, ver Fig. 28-pág. 83).

1.5.5.3.3. Evolución de la enfermedad

Con demasiada frecuencia, debido a iatrogenia, el estado patológico del paciente progresa (evoluciona) en la TEE hacia enfermedades más graves.

La progresión en los signos y síntomas del paciente de izquierda a derecha en la tabla o de arriba hacia abajo o incluso una combinación de ambas es un estado de agravación, denominado “evolución hacia la enfermedad” (ver Fig. 28-pág. 85). La inhibición o supresión de los mecanismos biológicos naturales de defensa (por ejemplo, el uso indiscriminado de fármacos antiinflamatorios) es con frecuencia responsable de la evolución progresiva del organismo a otras patologías.

Cuando se inhibe la excreción de las toxinas, estas no sólo impregnarán localmente, sino que se trasladarán con facilidad a otros tejidos, incluso a gran distancia del foco original:

- En una progresión lineal, es decir, a otros tejidos de origen embriológico similar. Por ejemplo: amigdalitis (linfodérmico) → poliartritis (cavodérmico) → nefritis (nefrodérmico).
- En una progresión desordenada, saltando fases y penetrando en tejidos de orígenes embriológicos diferentes, localmente y/o a distancia. En este caso la enfermedad tiende a evolucionar negativamente en el sentido ontogenético y filogenético.

1.5.5.3.4. Evolución hacia la salud

Una regresión de la patología del paciente con los signos y síntomas respectivos (e incluso con la reaparición de antiguos signos y síntomas) de la derecha a la izquierda en la tabla, o de abajo hacia arriba, o incluso una combinación de ambos, constituye una indicación de un proceso de mejoría, de recuperación, denominado “evolución hacia la salud”.

En estos casos, la enfermedad tiende a evolucionar positivamente en el sentido ontogenético y filogenético.

1.5.5.3.5. División Regulación/Compensación

Entre las fases 3ª (deposición) y 4ª (impregnación), se sitúa la denominada División regulación/compensación. Consiste en una línea divisoria artificial entre las dos fases, que hace referencia al punto de demarcación que separa la pura acumulación de toxinas y el verdadero hecho de su incorporación o unión a los componentes estructurales de la matriz extracelular (proteoglicanos, glicoproteínas y glicosaminoglicanos).

Esta línea divisoria es muy importante fisiológica, patológica y clínicamente y, por tanto, también desde el punto de vista terapéutico, pues representa la línea de separación entre las fases en las que todavía es posible la simple excreción de toxinas y la fase de impregnación, en la que ya no se puede lograr la simple excreción o, al menos, de forma espontánea. También hace referencia a las diferencias en las reacciones del organismo a la intoxicación por las homotoxinas.

A la izquierda de esta línea el organismo mostrará capacidades de regulación. A la derecha, se pierden progresivamente las capacidades de regulación y vemos compensación como principal estrategia del organismo para el abordaje de las homotoxinas.

Podríamos afirmar que la División regulación/compensación puede indicar un punto peligroso de no retorno ya que, a la derecha de esta línea, comienzan a producirse daños celulares y comenzaremos a observar procesos degenerativos en los tejidos. Finalmente, las degeneraciones se vuelven irreversibles y la célula muere de forma inevitable, por lo que tenemos que adoptar estrategias terapéuticas totalmente diferentes para intentar limitar los daños progresivos. Son necesarios diferentes enfoques terapéuticos para tratar las disregulaciones a la izquierda de la división, donde el pronóstico es más favorable.

1.5.5.3.6. Sistema de la Gran Defensa

Los diferentes componentes de los medicamentos biorreguladores estimulan el denominado en Homotoxicología Sistema de la Gran Defensa, concepto que expresa la interrelación de seis subsistemas defensivos del organismo (sistema reticuloendotelial o sistema mononuclear fagocítico, eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, sistema neural reflejo, detoxificación hepática, detoxificación en la matriz extracelular y funciones de las membranas mucosas).

El sistema inmunológico, con sus sistemas de memoria y regulación, con frecuencia se considera fisiológicamente como un sexto sentido, con los mastocitos como el punto de entrada sensorial. Las fases de deposición y, más frecuentemente, las fases de impregnación, se caracterizan por la presentación de procesos inmunológicos, como inflamaciones crónicas y autoagresiones. En estos casos, los componentes humorales (por medio de las inmunoglobulinas de los linfocitos B) y celulares (células T, granulocitos, macrófagos) pueden seguir manteniendo el equilibrio.

En este contexto hay grandes posibilidades para la Medicina Biorreguladora. La reacción de asistencia inmunológica representa una teoría de la terapia biorreguladora de las enfermedades inflamatorias.

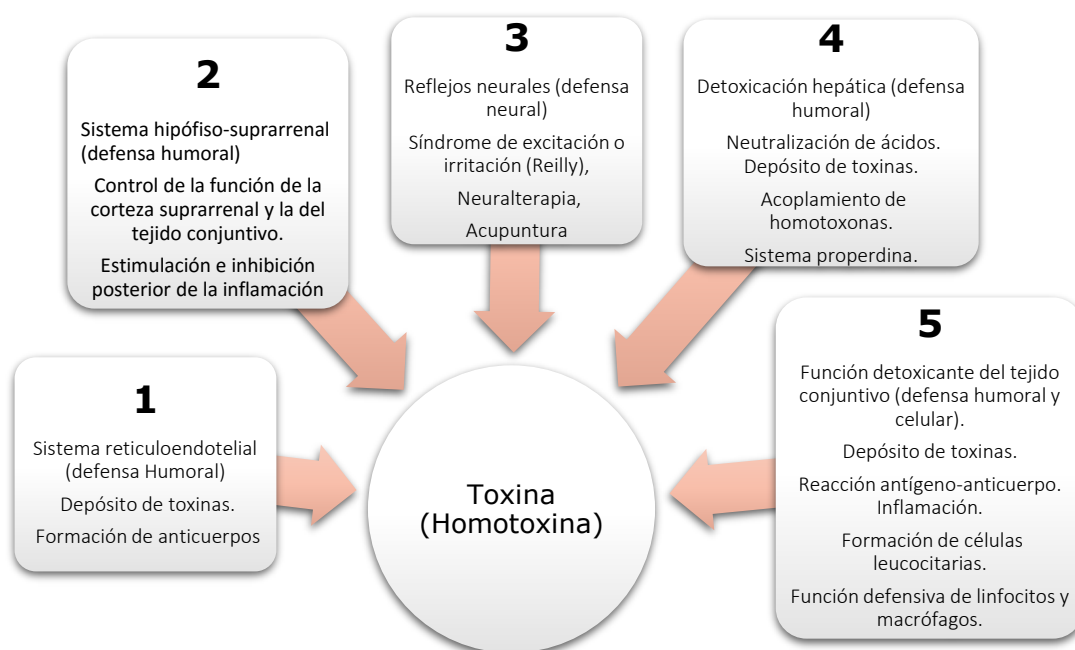


Figura 31: El Sistema de la Gran Defensa según Reckeweg¹⁰⁸

Si se administran por vía oral, mediante aerosol; por vía nasal, intravenosa, subcutánea o intramuscular, los medicamentos biorreguladores se enfrentan directamente y de forma inespecífica a los macrófagos/monocitos, o bien las sustancias administradas se ofrecen por medio de éstos a los linfocitos que patrullan los epitelios mucosos, después de haberlas ligado en su superficie. Tras la fagocitosis, los macrófagos se ligan al complejo MHC (complejo principal de histocompatibilidad). De este modo, los motivos se hacen reconocibles para los linfocitos (“inmaduros” -Th0-) aún indiferenciados. A continuación, viajan por los vasos linfáticos a los nódulos linfáticos más cercanos, entran en el torrente sanguíneo y se reparten por todo el organismo generando una respuesta inmunológica. Simultáneamente, los linfocitos B son estimulados para realizar la síntesis de inmunoglobulinas.

1.5.5.3.7. Medicamentos utilizados en Homotoxicología

Podemos clasificar los diferentes medicamentos antihomotóxicos de acuerdo con el tipo de componentes que se utilizan y de su modo de acción principal.

La mayoría de componentes que se utilizan en los medicamentos antihomotóxicos proceden de plantas y animales. Además de eso, se utilizan minerales e incluso catalizadores y cofactores. Cuanto más diversa sea la combinación de diferentes tipos de componentes en un compuesto, más adecuado será el medicamento para su utilización en el tratamiento de patologías del lado derecho de la TEE.

Los medicamentos antihomotóxicos también se pueden dividir en clases de acuerdo con su modo de acción principal. De esta forma conocemos medicamentos para el drenaje y la detoxificación, inmunomoduladores y medicamentos para el apoyo de células y órganos. Este sistema de clasificación es más habitual porque se refiere a los tres pilares de la Homotoxicología.

- **Grupos de medicamentos**

- Medicamentos compuestos
- Medicamentos homeopáticos unitarios

- **Medicamentos compuestos**

El aspecto común de los medicamentos compuestos es que las formulas contienen más de un componente. Entre ellos encontramos

- a. **Especialidades**

- b. **Medicamentos compositum y**

- c. **Un tipo específico de fórmulas compuestas, la clase de los Homaccord.**

- a. **Especialidades:** son fáciles de reconocer por sus nombres de fantasía. Su composición se realiza de manera que cubren diferentes aspectos de una

enfermedad con los diferentes componentes de la fórmula. Se desarrollan en relación con la clínica y se pueden utilizar a ambos lados de la TEE.

- b. Medicamentos compositum:** tienen una fórmula más compleja que las especialidades. Se desarrollan para tratar enfermedades degenerativas, crónicas. Por lo tanto, en ellas encontramos con frecuencia catalizadores del ciclo del ácido cítrico o incluso nosodes.

Los medicamentos compositum se relacionan mucho con el terreno, lo que significa que se crean para que estén orientados hacia el tejido. Hay un medicamento compositum para casi cada uno de los tejidos y órganos. Debido a su composición especial, se necesitan conocimientos básicos de Homotoxicología para comprender su acción. Además de *Euphorbium compositum*, que se puede utilizar en la mayoría de los tipos de enfermedades nasales, todos los demás medicamentos compositum se utilizan principalmente para enfermedades del lado derecho de la TEE.

- c. Medicamentos Homaccord (HA):** un tipo muy particular de medicamento antihomotóxico es el HA. Se trata de medicamentos que se presentan en diluciones diferentes de pocos componentes. La presentación simultánea en el organismo de diferentes diluciones del mismo componente se denomina “acorde de potencia”. En un HA se administran juntos unos cuantos acordes de potencia. Esto significa que en la misma fórmula se encuentran 2 ó 3 componentes a distintas diluciones.

El motivo para la composición de un acorde de potencia es que las diluciones bajas acentúan el organotropismo de un medicamento (soporte del órgano), las diluciones medias presentarán una acción funciotrópica (soporte de la función del tejido), y las diluciones elevadas tienen características psicotrópicas (la mente y las emociones). No todas las sustancias tienen estos tres tropismos a la vez. Algunos no tienen psicotropismo, o estimulan la función de un órgano, pero no dan soporte a

su estructura. Por ejemplo, *Apis mellifica* provoca a concentraciones elevadas (intoxicación), edema de la piel y mucosas, a dilución baja fortalece la absorción del edema y a dilución elevada apoya la mente (en casos de apatía, pensamientos negativos, etc..). Puede ser interesante, por ejemplo, administrar un acorde de potencia de *Apis mellifica* para el edema y confusión mental que sigue a la anestesia.

Para utilizar los HA de manera adecuada se deben conocer los aspectos básicos de la Homeopatía porque se componen según el principio de similitud. La indicación es fundamentalmente más estrecha que la indicación de una especialidad o de un medicamento compositum. Los HA se pueden utilizar en todas las fases de la TEE.

- **Medicamentos homeopáticos unitarios**

Este grupo de medicamentos es bastante variado y extenso. También se denominan Injeel. Un Injeel es una solución inyectable de Heel. Excepto los catalizadores, hay una elevada correlación con el principio homeopático de similitud. Debido a la constelación del acorde de potencia, un Injeel tiene organotropismo, funciotropismo o psicotropismo. Los Injeel se pueden utilizar, en función de su subclase, en todas las fases de la TEE. Tenemos:

- a. **Medicamentos homeopáticos clásicos en acordes de potencias**
 - b. **Nosodes**
 - c. **Organopreparados “suis”**
 - d. **Catalizadores**
 - e. **Medicamentos alopáticos homeopatizados.**
- a. **Medicamentos homeopáticos clásicos en acordes de potencias:** son los Injeel más próximos a la Homeopatía clásica. Se prescriben de manera pura según la Materia Medica. En ella encontramos todos los síntomas que aparecen en los individuos después de la exposición repetida a la sustancia

que se estudia. Un paciente que muestra los síntomas que se han registrado de una sustancia puede ser tratado con una dilución de esa sustancia.

- b. Nosodes:** son sustancias esterilizadas y diluidas homeopáticamente de microorganismos o tejidos patógenos, o incluso secreciones o excreciones. Se pueden utilizar de acuerdo con una similitud determinada a partir de la historia clínica del paciente (la patología que se ve es similar a la de la historia del paciente, por lo que se prescribe el nosode de la patología anterior).

Una segunda forma es prescribirlos de acuerdo con la similitud etiológica. El paciente recibe el nosode de la enfermedad que presenta hoy. Un nosode que se prescribe por similitud etiológica nunca se debe utilizar en la fase aguda de la enfermedad, porque se podría producir un primer agravamiento que pondría al paciente en un grave riesgo. Por ejemplo, el nosode del asma puede agravar una crisis de asma si se administra en fase aguda. Siempre se utilizará este tipo de nosode en una fase latente de la enfermedad.

Por último, una similitud sintomática puede ser el motivo para prescribir un nosode. En este caso se administra según los síntomas que tiene el paciente y que son similares a la imagen que daría la enfermedad de la que está hecho el nosode. Por ejemplo, el paciente tiene dolor de oídos pero clínicamente no tiene otitis, prescribimos el nosode de otitis media.

- c. Organopreparados *suis*:** en lo que respecta a las funciones fisiológicas y al metabolismo, el cerdo es el animal más próximo al ser humano. Por este motivo, en medicina antihomotóxica utilizamos extractos orgánicos procedentes del cerdo (*suis*, en latín), si necesitamos un tejido sano de un acorde de potencia para tratar a un paciente. Los organopreparados *suis* tienen una actividad de apoyo de la función de los órganos y se prescriben fundamentalmente de conformidad con la regla de similitud (hígado porcino, o *Hepar suis*, para los problemas hepáticos; riñón porcino, o *Ren suis*, para los problemas renales, etc...).

Como los organopreparados *suis* ejercen más su actividad sobre el propio órgano que sobre su entorno (MEC), se utilizan más en enfermedades degenerativas crónicas, lo que equivale al lado derecho de la TEE.

- d. Catalizadores:** en medicina antihomotóxica este grupo de medicamentos no se usan por su imagen homeopática, sino debido a su efecto de oxigenación celular cuando se administran en microdosis o nanodosis. Utilizados de esta manera, su actividad tiene un efecto ponderable, no un efecto homeopático. Sin embargo, a veces se utilizan de forma homeopática, por ejemplo *Acidum malicum* en la hiporreactividad y *Acidum cis-aconicum* en la hiperreactividad.

Los catalizadores intervienen en el ciclo del ácido cítrico, que proporciona energía a la célula, y lo aceleran. El objetivo de su uso terapéutico en medicina antihomotóxica es el apoyo celular puro. Como las enfermedades con pérdida de regulación o con lesión intracelular se producen en el lado derecho de la TEE, los utilizamos en las mismas.

- e. Medicamentos alopáticos homeopatizados:** antes de que los pacientes se dirijan a un tratamiento complementario, con frecuencia se les ha tratado con fármacos supresores en el tratamiento convencional. No se trata sólo de un tratamiento sintomático puro, sino que los fármacos que se utilizan son muchas veces homotoxinas en sí mismos y producen efectos secundarios y efectos de intoxicación. Debido a la regla inversa de las dosis en Homeopatía, se puede administrar un fármaco convencional diluido para tratar a un paciente que ha utilizado el fármaco de macrodosis.

La similitud según la cual se puede prescribir el medicamento es etiológica: los síntomas de hoy se deben a la utilización del fármaco en macrodosis, primero se debe interrumpir la medicación convencional antes de que una dosis inversa pueda ser eficaz para reducir los efectos de la misma; o sintomatológica: los síntomas son similares a los efectos

secundarios del fármaco convencional que no se ha utilizado. La dilución homeopática del fármaco convencional puede tratar los síntomas debido a la similitud de la imagen de la intoxicación.

1.5.5.3.8. Los tres pilares de la Homotoxicología: marcos temporales del tratamiento

Los tres pilares de la Homotoxicología son el vehículo que usamos para actuar sobre el sistema de defensa mayor y mover al paciente a lo largo de la tabla de las seis fases. Constan de:

1. Detoxificación y drenaje
2. Inmunomodulación
3. Regulación orgánica y activación celular

Estos tres pilares se emplean individualmente y, sobre todo en el lado izquierdo de la regulación/compensación, suele bastar con una detoxificación y un drenaje básicos, una sencilla inmunomodulación y un soporte orgánico funciotrópico, es decir, sustentando la función del órgano más que la estructura y las células. Dependiendo de la fase de la enfermedad, los aplicaremos de forma distinta.

Cuando nos enfrentamos a enfermedades más graves, como ocurre a la derecha de la división regulación/compensación, empleamos el soporte orgánico con extractos tisulares y activación celular, además de un soporte más profundo de la detoxificación y el drenaje. La inmunomodulación suele tener también un componente de soporte tisular.

No es necesario utilizar los tres pilares en un orden concreto pero, normalmente, la detoxificación y el drenaje constituyen la primera intervención, ya que la toxicidad interviene de manera muy importante en muchos procesos patológicos. A veces, sin embargo, la detoxificación y el drenaje son lo último, como por ejemplo, en aquellos pacientes con trastornos en los órganos de detoxificación y drenaje, como en la hepatitis crónica activa.

En los tres pilares contemplamos un enfoque básico y otro avanzado. En general, el enfoque básico se usa sobre todo con los enfermos a la izquierda de la división regulación/compensación, y el avanzado con los situados a la derecha.

- **1º Pilar: Detoxificación y drenaje**

En los pacientes con una elevada carga toxica es aconsejable apoyar y reforzar primero los órganos de detoxificación y drenaje con organopreparados antes de drenar las toxinas de los tejidos con un producto como Lymphomiosot.

▪ **Detoxificación general básica**

Esta pauta se usa a menudo inicialmente en los pacientes con toxicidad leve o moderada. Se busca apoyar al hígado, el intestino y el riñón, y drenar la matriz de toxinas, además de facilitar la excreción.

▪ **Detoxificación general avanzada**

El objetivo es sustentar los órganos de detoxificación, sobre todo en pacientes con carga tóxica elevada o en aquellos cuyos órganos de detoxificación y drenaje no funcionen de manera óptima. Esto es también aplicable a enfermos debilitados.

En estos pacientes es muy importante no aumentar la carga de toxinas demasiado pronto. Por tanto, es aconsejable ir muy despacio. Debe evitarse el ayuno ya que da lugar a una rápida liberación de toxinas almacenadas hacia la sangre al no entrar toxinas nuevas con la comida; los órganos de detoxificación y drenaje dirigirán su atención a estas toxinas almacenadas, que podrían liberarse en grandes cantidades y de golpe.

Los productos de detoxificación avanzada sirven para respaldar a los principales órganos de detoxificación y drenaje. Son en su mayoría medicamentos compositum, lo que implica que poseen una formulación especial con sustancias vegetales y minerales, pero que contienen también extractos orgánicos de los órganos a los que van dirigidos, o tejidos que

sustenten a dichos órganos, así como catalizadores y a veces vitaminas en dilución.

- **2º Pilar: Inmunomodulación clínica**

El segundo pilar es la inmunomodulación. Lo que queremos ante todo es manipular la inmunidad celular, es decir, los linfocitos T, que también poseen la función de memoria en los animales superiores.

De nuevo tenemos una inmunomodulación básica y otra avanzada. La inmunomodulación básica suele conseguirse sólo con plantas o venenos, mientras que en las afecciones más graves, como la autoinmunidad, necesitaremos un soporte mayor en forma de tejidos orgánicos para poder alcanzar la tolerancia oral del órgano afectado.

Ejemplos de soporte básico son Traumeel y Lymphomiosot, que reducen la inflamación (regulan los TH1 a la baja). Como ejemplos de soporte avanzado tenemos *Tonsilla comp.*, que contiene extractos tisulares de todos los órganos principales y regula los TH1 al alza.

- **3º Pilar: Regulación orgánica**

La regulación orgánica tiene dos aspectos: el apoyo del tejido y la función del órgano y, de forma muy importante, la activación de la energía celular.

El soporte funciotrópico lo realizan principalmente las combinaciones básicas y los Homaccord (con plantas y minerales), mientras que el soporte organotrópico se lleva a cabo con extractos tisulares. Éstos se encuentran en los medicamentos *compositum*.

Se ha comprobado que determinados Homaccord básicos, como Hepeel, tienen efectos antioxidantes y antiproliferativos *in vitro*, por lo que son protectores orgánicos en muchos casos, como en las detoxificaciones y las enfermedades virales¹⁰⁹.

También para la activación celular contamos con los catalizadores básicos, que sustentan el ciclo de Krebs, y los catalizadores más avanzados, que sustentan la cadena respiratoria e incluso, hipotéticamente, protegen frente a la respiración glicólica.

2. GÉNESIS DEL ESTUDIO

Las amigdalitis de repetición son una de las patologías de mayor incidencia en niños y adolescentes. Antes de la llegada de los antibióticos, la amigdalectomía se consideraba el medio terapéutico más importante con el que se contaba para prevenir las graves complicaciones que podían producir las infecciones faríngeas, particularmente la fiebre reumática y la glomerulonefritis aguda. Su técnica quirúrgica ha evolucionado notablemente con los años y actualmente la mayoría de ellas tienden a facilitar la resección y disminuir el sangrado, consiguiendo así un menor tiempo quirúrgico y menor comorbilidad¹¹⁰. Incluso se propone como indicación no tradicional en otras patologías como la nefropatía por IgA o enfermedad de Berger¹¹¹, forma más común de enfermedad glomerular en el mundo, dando cuenta de 25-50% de las glomerulonefritis primarias¹¹².

Por esta razón cuando, a principios del siglo XX, se perfeccionaron las técnicas quirúrgicas de amigdalectomía, se empezaron a realizar con frecuencias elevadísimas en algunos lugares, alcanzando casi porcentajes del 50% de la población infantil. La amigdalectomía sigue siendo la intervención quirúrgica más frecuente en otorrinolaringología sobre todo en la edad pediátrica, generalmente acompañada de adenoidectomía.

En la década de los 60 y, a pesar de contar con un adecuado arsenal antibiótico, la amigdalectomía llegó a convertirse en el gran remedio capaz de solucionar todo tipo de problemas sistémicos del niño, desde la pérdida de apetito al retraso del crecimiento. La escasez de pruebas científicas que justificaran esta práctica indiscriminada, llevó a que se cuestionaran las indicaciones de la amigdalectomía a partir de los años 70, gracias a la disminución de la fiebre reumática al afianzarse los tratamientos antibióticos, y a un mayor conocimiento del papel inmunológico de las amígdalas¹¹³.

En el momento actual, los datos de que disponemos no son concluyentes, no existiendo todavía una evidencia científica que valore la eficacia de la

amigdalectomía para la mayoría de las indicaciones, por lo que en la mayoría de los casos su utilidad se fundamenta en la experiencia de los profesionales.

Se ha observado que la frecuencia de episodios infecciosos tiende a disminuir con el paso del tiempo, tanto en niños operados como no operados. Esto puede ocurrir a veces en períodos de tiempo tan cortos como 6 meses. En algunos casos, por tanto, se podría esperar a esa mejoría espontánea, que ocurre la mayoría de las veces. Así pues, la indicación desde un punto de vista práctico debe individualizarse, teniendo en cuenta la situación nutricional del niño, el absentismo escolar y el rendimiento, la situación laboral de los padres, el entorno laboral y social, la ansiedad de los padres, etc...¹¹⁴

En aquellos pacientes que no se consideran candidatos para cirugía por no cumplir los criterios de intervención, se plantean otro tipo de tratamientos: el tratamiento sintomático y antibiótico constituye habitualmente la base para el manejo de estos pacientes. Sin embargo, existen otros tratamientos preventivos y de refuerzo inmunológico con los que se han conseguido importantes tasas de respuesta.

Las patologías otorrinolaringológicas son uno de los motivos de consulta más frecuentes en pediatría de Atención Primaria, tanto en enfermedades agudas como en crónicas y, sobre todo, en procesos catarrales de repetición que pueden dar lugar a futuras enfermedades si no se controlan de una forma adecuada. Además, un representativo número de estas patologías se soluciona en los quirófanos cuando, en realidad, esta opción podría evitarse atajando a tiempo la enfermedad con Homeopatía. Observemos por ejemplo, la *tabla 5* en la que encontramos elevadas tasas de éxito en el tratamiento de diversas patologías, siendo las otorrinolaringológicas las que registran mayor porcentaje de mejoría y curación¹¹⁵.

Los autores de este estudio concluyeron que el resultado sugiere que el uso de la Homeopatía puede ser asociado con una mejoría en la sintomatología de una variedad de enfermedades crónicas y recurrentes, aunque esta afirmación debe

sustentarse a través de un mayor número de estudios controlados y aleatorizados. La integración de la Homeopatía en el sistema público de salud podría asegurar un mayor control de estos estudios.

RESULTADOS PARA LAS ENFERMEDADES MÁS FRECUENTEMENTE OBSERVADAS							
(ÉXITO=GHHOS +3+4)¹¹⁶							
RESULTADOS ENFERMEDADES OBSERVADAS	GHHOS -1	GHHOS 0	GHHOS +1	GHHOS +2	GHHOS +3	GHHOS +4	TOTAL ÉXITO= +3+4
Tracto respiratorio superior (amigdalitis y otitis recurrentes)	-	6	8	13	26	32	85 68%
Tracto respiratorio inferior (traqueo-bronquitis)	-	3	20	15	41	34	113 66%
Rinitis y conjuntivitis alérgica	-	5	21	22	30	17	95 49%
Asma	1	13	18	20	23	21	96 46%
Dermatitis	-	5	11	15	23	21	75 59%
Síndrome de intestino irritable	-	5	12	20	14	8	59 37%
Ansiedad y depresión	2	10	22	25	29	5	93 37%
Síntomas menopáusicos	-	2	5	8	11	5	31 52%
TOTAL	3	49	117	138	197	143	647 53%

Ningún paciente tuvo un GHHOS de valor menor que -1

GHHOS (Glasgow Homoeopathic Hospital Outcome Scale= Escala de resultados del Hospital Homeopático de Glasgow). Los valores de referencia de la GHHOS, basados en la escala de Likert, define los diferentes grados de mejoría: 0= sin cambios/incierto; +1= ligera mejoría, sin efecto en la vida cotidiana; +2= moderada mejoría, afectando la vida cotidiana; +3= gran mejoría; +4= curación/vuelta a la normalidad; y -1= ligero empeoramiento, sin efecto en la vida cotidiana; -2= moderado empeoramiento, afectando la vida cotidiana; -3= gran empeoramiento; -4= catastrófico empeoramiento.

Tabla 5: Resultados del estudio de Reilly et als.¹¹⁵

Este método terapéutico de eficacia y seguridad contrastadas es enormemente efectivo en este tipo de enfermedades, tanto desde una vertiente puramente preventiva, como sintomática una vez que se sufre la afección¹¹⁷. Algunos medicamentos homeopáticos han demostrado su efectividad en el abordaje de las patologías ORL en la práctica diaria, permitiendo reducir la utilización de antibióticos y controlar precozmente la sintomatología acortando así el tiempo de recuperación y evitando además las recaídas¹¹⁸. Comparado con los tratamientos

convencionales, la Homeopatía puede pues ofrecer una mejoría más rápida con menor uso de analgésicos y antibióticos, reduciendo asimismo los costes ¹¹⁹.

La Homeopatía puede llegar incluso a reducir el número de intervenciones quirúrgicas en patologías ORL, como PFAPA¹²⁰ (fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical), vegetaciones, laringitis de repetición o amigdalitis de repetición, en cualquier franja de edad, ya que se puede tratar desde bebés de 8 meses hasta niños de 12 años.

Se ha analizado el resultado de programas de profilaxis homeopática aplicados durante 25 años, obteniendo una alta fiabilidad ya que, la evidencia colectiva, ha demostrado una consistencia en los resultados de alrededor del 90% de eficacia a largo plazo y con una tolerabilidad muy alta y un porcentaje de reacciones adversas de un 2%. Se concluye que un programa apropiado se asocia a una mejoría de la salud general de los participantes¹²¹. La profilaxis homeopática no supone una garantía de protección frente a las enfermedades infecciosas identificadas, sin embargo, existe un consenso general de que, gracias al método de preparación de los remedios homeopáticos, no hay riesgo de daño tóxico procedente de la profilaxis homeopática. Por tanto, ofrece a los padres, médicos y ministerios de sanidad oportunidades únicas para prevenir enfermedades infecciosas identificadas¹²².

Las características más importantes de la Homeopatía que permiten que su eficacia potencial sea superior a la de otros fármacos químicos, son las posibilidades que ofrece este método terapéutico para abordar la patología tanto desde una vertiente preventiva como sintomática. Además, no presenta efectos secundarios ni contraindicaciones y es compatible con los tratamientos convencionales. La Homeopatía, con su relación médico-paciente diferenciada y humanizada, (que es necesaria para comprender la totalidad sintomática característica y la individualización de la medicina), se asocia a la curación de “la persona completa”, y está libre de efectos adversos, pudiendo influir positivamente en las expectativas de los pacientes¹²³.

En los servicios de ORL del Hospital Quirón Valencia y Hospital Rey Don Jaime de Castellón, tienen una gran experiencia en este sentido. En efecto, en 110 pacientes con edades entre 2 y 18 años y sujetos adultos, que cumplían la indicación para cirugía, se administró tratamiento con Lymphomyosot en gotas o en comprimidos en las dosis recomendadas durante un período de dos meses. El 67,2% (IC95%, 58,4 a 75,97) dejaron tener amigdalitis en 12 meses de seguimiento, y solo el 10,9%, (IC95%, 5,1 a 16,7) precisaron cirugía.

En la bibliografía actual no existen muchas evidencias sobre la eficacia de este u otros tratamientos que puedan ayudar a prevenir esta patología. Por tanto, esta falta de datos bibliográficos fiables, unidos a los excelentes resultados del Lymphomyosot en estos pacientes, fueron la justificación clínica para la realización de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en fase III (EudraCT nº 2009-015624-28).

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

3.1. Hipótesis del estudio

En principio, el 100% de los pacientes eran candidatos reales a la cirugía, por lo tanto era de esperar esta proporción de cirugías en el grupo tratado con placebo. Sin embargo, se estimó una proporción de cirugías en el grupo placebo del 80% de los pacientes, mientras que se esperaba que, en el grupo tratado con Lymphomyosot, esta proporción fuera al menos un 30% menor, es decir del 50% de los casos, lo que significaría reducir al 50% la proporción de pacientes operados en el grupo que recibió tratamiento activo.

Por tanto, la modificación de esta incidencia en 6 meses de tratamiento proporcionaba una base razonable para la evaluación de la eficacia del producto en investigación.

La hipótesis nula es que no existe diferencia entre los grupos de tratamiento en la incidencia de cirugía desde la situación basal hasta la finalización del seguimiento. La hipótesis alternativa es que sí existe una diferencia.

3.2. Objetivos del estudio

3.2.1. Objetivo principal

El objetivo principal seleccionado para el estudio fue evaluar la eficacia de Lymphomyosot en la reducción de la incidencia de amigdalectomía, en pacientes con amigdalitis recurrente candidatos a cirugía (indicación clínica, no absoluta), a los 6 meses y a los 12 meses de seguimiento. Es decir, estimar el número final de cirugías que se realizarían en los pacientes incluidos en el estudio.

3.2.2. Objetivos secundarios

Como objetivos secundarios se determinaron los siguientes:

- Evaluar el efecto de Lymphomyosot en el tiempo hasta la amigdalectomía. Este objetivo secundario del cálculo del tiempo hasta la cirugía se analizaría solamente si el parámetro principal alcanzaba significación estadística.
- Evaluar el efecto de Lymphomyosot en la recurrencia de amigdalitis.
- Evaluar el efecto de Lymphomyosot sobre el número de episodios de amigdalitis.
- Evaluar la seguridad y tolerabilidad de Lymphomyosot en esta población de pacientes.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Material

4.1.1. Población del estudio

Los pacientes que participaron en el estudio fueron hombres o mujeres con edades comprendidas entre los dos y los dieciocho años con un diagnóstico de cirugía electiva de amigdalectomía siguiendo los criterios de la American Academy of Pediatrics.

El tamaño de la muestra calculado para este estudio fue de 80 pacientes evaluables utilizando una aleatorización en proporción 1:1 (40 pacientes con tratamiento y 40 con placebo). Al estimar unas pérdidas para el seguimiento de, aproximadamente, un 20% de los casos, fue necesario incluir 56 pacientes en cada grupo, es decir 112 pacientes en total.

Participaron un total de dos centros localizados en Valencia y Castellón, el número de casos incluido por cada centro fue de 39 pacientes aleatorizados en Valencia y 73 pacientes aleatorizados en Castellón.

La edad media de los pacientes fue de 7 años (IC95% 6,1 a 8). La mediana de edad fue de 6 años con una edad mínima de 1 año y máxima de 19 años.

DESCRIPTIVOS			ESTADÍSTICO	ERROR TÍP.
EDAD DEL PACIENTE	Media		6,98	,468
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite superior	6,05	
		Límite inferior	7,91	
	Media recortada al 5%		6,66	
	Mediana		5,57	
	Varianza		22,587	
	Desv. típ.		4,753	
	Mínimo		1	
	Máximo		19	
	Rango		18	
	Amplitud intercuartil		5	
	Asimetría		1,194	,238
	Curtosis		,288	,472

Tabla 6: Grupos de edad

La fecha de inclusión del primer paciente fue el 27 de abril de 2010 y el último paciente se añadió el 9 de enero de 2013. La inclusión del paciente número 100 fue

el día 27 de junio de 2012. Se añadieron 12 casos más para compensar el número de abandonos observados durante el estudio.

4.1.2. Criterios de inclusión

Los pacientes elegibles para participar en este estudio, debían cumplir todos los criterios de inclusión siguientes:

1. Pacientes de ambos sexos con edades comprendidas entre los dos y los dieciocho años inclusive.
2. Pacientes con amigdalitis crónica o recurrente que cumplieran los criterios de la American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery¹²⁴, siguiendo los criterios de Paradise (ver *Tabla 7*).
 - Al menos 3 episodios de amigdalitis aguda cada año, durante 3 años, ó
 - 5 episodios por año en dos años consecutivos, ó
 - 7 episodios en un año.

Los episodios debían estar documentados en la Historia clínica del paciente.

3. Firma del consentimiento informado por los padres o tutores y por el menor, si éste tenía más de 12 años.

CRITERIOS DE PARADISE PARA AMIGDALECTOMÍA	
Criterio	Definición
Mínima frecuencia de episodios de amigdalitis aguda	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Al menos, tres episodios en cada uno de los últimos tres años, ó ▪ Al menos, cinco episodios en los dos últimos años seguidos ó ▪ Al menos, siete episodios en el último año
Clínica	Dolor de garganta más, al menos, uno de los siguientes signos clínicos: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Temperatura mayor de 38.3°C ▪ Adenopatía cervical (ganglio linfático tierno o mayor de 2 cm) ▪ Exudado amigdalal ▪ Cultivo positivo para estreptococo beta hemolítico grupo A
Tratamiento	Antibióticos administrados en la dosis convencional para probada o sospechosa infección estreptocócica
Documentación	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cada episodio de amigdalitis y sus rasgos clínicos han de estar sustanciados por la historia clínica. ▪ Si los episodios no están bien documentados, la observación médica de dos episodios de infecciones con modelos de frecuencia y rasgos clínicos consistentes con la historia inicial.

*Tabla 7: Criterios de Paradise para amigdalectomía*¹²⁵

4.1.3. Criterios de exclusión

Los pacientes elegibles no debían cumplir ninguno de los siguientes criterios de exclusión:

1. Presencia de episodio infeccioso definido como presencia de fiebre o síntomas respiratorios agudos, o en tratamiento actual por un episodio infeccioso en las últimas dos semanas.
2. Indicaciones absolutas de amigdalectomía: Apnea del sueño o paciente roncador debido a hipertrofia de las amígdalas, cuadros obstructivos respiratorios de vías altas, alteraciones en la deglución o el habla, desarrollo dentofacial anómalo, historia de neumonías obstructivas por aspiración.
3. Otitis media recurrente o persistente.
4. Pacientes de alto riesgo: enfermedad cardíaca, absceso peritonsilar, anomalías craneofaciales, síndrome de trisomía 21, parálisis cerebral, enfermedad neuromuscular, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad de células falciformes, síndromes de hipoventilación central, enfermedades genéticas, metabólicas o de depósito.
5. Contraindicaciones para el uso de Lymphomyosot descritas en la información del producto.
6. Participación previa en un estudio con un producto en fase de investigación en los 6 meses previos a la aleatorización.

El 100% de los pacientes cumplían los criterios de selección para el estudio.

4.1.4. Medicaciones concomitantes

Se anotó en el CRD cualquier medicamento que estuviera tomando el sujeto en el momento de la visita.

▪ Medicaciones concomitantes permitidas

Se permitió el uso de fármacos que estuvieran presentes en las 4 semanas previas a la aleatorización, a dosis estables y que permanecieran sin ser modificados durante el estudio.

Se anotó la identificación del tratamiento, la dosis, vía de administración y pauta posológica, las fechas de inicio y finalización (o “continúa”, si no la había finalizado) y la indicación para la cual se estaba recibiendo el fármaco.

▪ **Medicaciones concomitantes prohibidas**

No se permitió que los pacientes participantes en el estudio recibieran los siguientes tratamientos:

- Tratamientos con fármacos con alguna acción sobre el sistema inmunitario.
- Fármacos corticoides, inmunosupresores, citotóxicos.
- Tratamiento con antibióticos en las dos últimas semanas.
- Otros fármacos en investigación distintos al fármaco del estudio.

4.1.5. Fármacos del estudio

Los fármacos del estudio incluyeron el fármaco en investigación, Lymphomyosot y su placebo equivalente. Se solicitó al Laboratorio fabricante del producto, la preparación del formato aleatorizado, doble ciego balanceado.

4.1.5.1. Ficha técnica del medicamento

- Denominación del medicamento: Lymphomyosot, gotas orales en solución.
- Composición cualitativa y cuantitativa:

100 g contienen las siguientes sustancias activas: *Myosotis arvensis* (Nomeolvides) D3, *Veronica* (Verónica) D3, *Teucrium scorodonia* (Escorodonia) D3, *Pinus sylvestris* (Pino silvestre) D4, *Gentiana lutea* (Genciana) D5, *Equisetum hyemale* (Equiseto de invierno) D4, *Sarsaparilla* (Zarzaparrilla) D6, *Scrophularia nodosa* (Escrofularia) D3, *Calcium phosphoricum* (Fosfato cálcico) D12, *Natrium sulfuricum* (Sulfato sódico) D4, *Fumaria officinalis* (Fumaria) D4, *Levothyroxinum* (Levotiroxina) D12, *Aranea diadema* D6 ana 5 g; *Geranium robertianum* (Hierba de San Roberto) D4, *Nasturtium aquaticum* (Berro) D4, *Ferrum jodatum* (Yoduro férrico) D12 ana 10 g. Excipiente: Etanol 35% V/V¹²⁶.

- Datos clínicos:
 - Indicaciones terapéuticas: medicamento tradicionalmente utilizado en linfatismos (tendencia a la hipertrofia de órganos linfáticos, tendencia a la formación de edemas y propensión a padecer infecciones). Tumefacciones ganglionares. Hipertrofia amigdalar y amigdalitis crónica.
 - Posología y forma de administración: Lymphomyosot gotas orales en solución. Dosis estándar:
 - Adultos y niños a partir de 12 años: 10 gotas 3 veces al día.
 - Niños menores de 2 años: 3 gotas 3 veces al día.
 - Niños entre 2-5 años: 5 gotas 3 veces al día.
 - Niños entre 6-11 años: 7 gotas 3 veces al día.
 - En casos agudos:
 - ✓ Adultos y niños a partir de 12 años: 10 gotas cada $\frac{1}{2}$ -1 hora, hasta un máximo de 12 veces al día, y después se continúa con la dosis estándar.
 - ✓ Niños menores de 2 años: 3 gotas cada $\frac{1}{2}$ -1 hora, hasta un máximo de 12 veces al día, y después se continúa con la dosis estándar.
 - ✓ Niños entre 2-5 años: 5 gotas cada $\frac{1}{2}$ -1 hora, hasta un máximo de 12 veces al día, y después se continúa con la dosis estándar.
 - ✓ Niños entre 6-11 años: 7 gotas cada $\frac{1}{2}$ -1 hora, hasta un máximo de 12 veces al día, y después se continúa con la dosis estándar.
 - Contraindicaciones: alergia conocida (hipersensibilidad) a alguna de las sustancias activas o excipientes.
 - Advertencias y precauciones especiales de empleo: advertencias sobre excipientes. Gotas orales en solución. Este medicamento contiene un 35% de etanol, que se corresponde con una cantidad de 138 mg por 10 gotas. Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo. El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en período de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.
 - Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción: no se han descrito.

- Embarazo y lactancia: no se dispone de datos clínicos de este medicamento en el embarazo y la lactancia. No se han descrito efectos tóxicos causados por las diluciones homeopáticas de las sustancias contenidas en este medicamento durante el embarazo y la lactancia. Hasta la fecha no se han notificado efectos adversos.
- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: este medicamento no afecta a la capacidad de conducir ni a la utilización de maquinaria.
- Reacciones adversas: pueden presentarse reacciones alérgicas cutáneas o hipersensibilidad en casos muy raros (menos de 1 de cada 10.000 personas).
- Sobredosis: dada la naturaleza de este medicamento la intoxicación es poco probable.
- Propiedades farmacológicas: medicamento homeopático.
- Datos farmacéuticos:
 - Incompatibilidades: no se han descrito.
 - Período de validez: la vida útil de este medicamento es de 5 años. Este medicamento no se debe utilizar después de la fecha de caducidad indicada en el envase.
 - Precauciones especiales de conservación: no conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar protegido de la luz y de la humedad. Mantener el envase perfectamente cerrado.
 - Naturaleza y contenido del envase: Lymphomyosot N Gotas orales en solución: frasco cuentagotas de vidrio de 30 o 100 ml.
 - Precauciones especiales de eliminación del medicamento: para su eliminación debe utilizarse el Sistema Integrado de Gestión y Recogida de Envases del sector farmacéutico (SIGRE).
 - Condiciones de dispensación: sin receta médica, no reembolsable por el Sistema Nacional de Salud.

- Titular de la autorización de comercialización:
Laboratorios Heel España S.A.U. Polígono La Mina, Madroño s/n. 28770 Colmenar Viejo (Madrid). 8. AUTORIZACIÓN. Este medicamento se comercializa de acuerdo a lo establecido en la Disposición transitoria sexta del Real Decreto 1345/2007.
- Fecha de la revisión del texto. Enero 2014. Información reservada a profesionales sanitarios.

Se facilitó la formulación en viales para administración oral. El fármaco del estudio no debía almacenarse a temperaturas superiores a los 25º C (ó 77 °F) y debía estar protegido de la humedad.

4.1.5.2. Dosis y administración del tratamiento

Se aleatorizó en una proporción 1:1 para recibir tratamiento con Lymphomyosot o placebo respectivamente, a los pacientes que cumplieran todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión.

La primera toma del fármaco del estudio tuvo lugar en el centro, en la visita de aleatorización, después de haber realizado todas las exploraciones con éxito.

Posteriormente, se administró Lymphomyosot o placebo por vía oral, gotas disueltas en un vaso de líquido, cada 8 horas: 2-6 años 5 gotas; 7-12 años 7 gotas; 13-18 años 10 gotas. Antes o después de la toma de alimentos.

4.1.5.3. Duración del tratamiento

Se consideró un período de tratamiento de 6 meses, para permitir que el fármaco en estudio actuase sobre el sistema inmunitario, y para poder encontrar diferencias con el grupo placebo en la necesidad final de cirugía en los pacientes. Los tratamientos homeopáticos precisan un período superior a los dos meses para conseguir eficacia, por esta razón las evaluaciones se realizaron con esta periodicidad durante el estudio.

Los pacientes permanecieron en seguimiento hasta los 12 meses de su inclusión en el estudio para valorar la variable principal del mismo.

4.1.5.4. Almacenamiento y dispensación de los fármacos del estudio

El investigador era responsable de la seguridad y del uso apropiado y almacenamiento del fármaco del estudio en el centro investigador, además de asegurarse de que éste se administrara solamente a los pacientes incluidos en el estudio y de acuerdo a lo establecido en el protocolo.

El fármaco del estudio se debía conservar bajo llave, al que sólo tenían acceso el farmacéutico, el investigador u otra persona debidamente autorizada. Los pacientes recibieron la caja de medicación en la visita de aleatorización. Cada paciente recibió una sola caja de medicación.

4.1.5.5. Exposición al tratamiento, cumplimiento y contabilidad del fármaco

El personal responsable mantuvo registros adecuados de la dispensación del fármaco del estudio, así como del fármaco usado y devuelto y los intervalos entre visitas. La contabilidad del fármaco del estudio se realizó de forma continua por el equipo responsable y fue evaluada por el monitor o coordinador durante sus visitas al centro y en el momento de la finalización del estudio. Se pidió a los pacientes que devolvieran todo el fármaco no utilizado (incluso si los envases y cajas estaban vacías) en cada visita.

Tras la finalización de la participación de cada paciente en el estudio, se debían devolver todos los envases del fármaco al Promotor, para realizar una contabilidad exacta de todo el fármaco suministrado y devuelto, y se estimó el cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes.

Así, todo el fármaco sobrante, usado y no usado, fue recogido y devuelto al laboratorio fabricante para que el personal autorizado lo destruyera. La destrucción del fármaco quedó debidamente documentada.

4.1.5.6. Empaquetado del fármaco del estudio

Los Laboratorios Heel España facilitaron el fármaco en investigación o el placebo equivalente en forma de envases de medicación que contenían fármaco suficiente para un período de tratamiento de 6 meses.

Se prepararon envases individuales por número de aleatorización que contenían 4 frascos de la medicación del estudio, suficiente para administrar tratamiento durante los 6 meses establecidos en el estudio.

4.1.5.7. Etiquetado del fármaco del estudio

El etiquetado y empaquetado de Lymphomyosot y su placebo equivalente se realizó siguiendo las normas de Good Manufacturing Practice, Good Clinical Practice (GCP), y los requerimientos nacionales.

4.1.6. Discontinuación del fármaco del estudio y abandono del estudio

No fueron incluidos en el estudio aquellos sujetos potencialmente elegibles pero que no cumplieran los criterios de selección o no hubieran proporcionado su consentimiento. Se instruyó a los investigadores para que realizaran el esfuerzo necesario para determinar las causas de los abandonos del estudio.

4.1.6.1. Interrupción o discontinuación del fármaco del estudio

El investigador podía interrumpir temporal o definitivamente el tratamiento con el fármaco del estudio, si su administración se estimaba que pudiera ser contraria al beneficio del paciente.

La interrupción o discontinuación prematura del fármaco del estudio podría deberse a un AA, un procedimiento diagnóstico o terapéutico, una determinación anormal (ej. ECG, anomalías en las pruebas de laboratorio), o debida a causas administrativas, en particular por la retirada del consentimiento por parte del paciente.

Se debía documentar en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) la causa de la interrupción o discontinuación prematura del tratamiento con el fármaco del estudio.

Las interrupciones debían ser inferiores a 4 semanas de duración; si su duración era superior podría resultar en la suspensión permanente del tratamiento. Debían anotarse en el formulario de registro del fármaco en el CRD aquellas interrupciones del tratamiento con el fármaco del estudio con duración superior a 7 días consecutivos.

4.1.6.2. Interrupción prematura y permanente del tratamiento con el fármaco del estudio debida a un acontecimiento adverso

Si la interrupción prematura y permanente del tratamiento debida a un acontecimiento adverso tuviera lugar durante el seguimiento, el paciente completaría la visita “Finalización prematura del tratamiento” (visita del fin del estudio), en los 7 días posteriores a la interrupción del tratamiento con el fármaco del estudio, pero completaría el seguimiento aunque se hubiera interrumpido el tratamiento, hasta completar los doce meses previstos con el objetivo de determinar el número de episodios de amigdalitis hasta la finalización de este período, y la aparición del evento de amigdalectomía, objetivo principal del estudio.

4.1.6.3. Interrupción prematura y permanente del tratamiento debido a otra razón distinta a un acontecimiento adverso

Si la causa de la interrupción prematura y permanente del tratamiento del estudio no era un acontecimiento adverso (ej. retirada del consentimiento para participar en el estudio), el paciente debía completar la visita FDE con todas las exploraciones realizadas antes de la interrupción del tratamiento, siempre que esto fuera posible.

4.1.6.4. Seguimiento de los pacientes tras la discontinuación del fármaco del estudio

Cuando fuera factible, todos los pacientes que recibieron tratamiento con el fármaco del estudio debían acudir a las visitas planificadas tras la FDT (cada 3 meses después de la visita de FDT) para completar las evaluaciones hasta la visita FDE.

Todos los pacientes que hubieran sido aleatorizados debían completar la visita FDE, independientemente de si siguieron o no el tratamiento con el fármaco del estudio.

4.1.6.5. Abandono del estudio

Se consideró que un paciente abandonó el estudio (es decir, realizó la visita FDE de forma prematura), si y sólo si se hubiera perdido para su seguimiento tras todo intento exhaustivo de contactar con él, o retiró su consentimiento para participar en el estudio.

4.1.6.6. Normas para el reemplazo de pacientes

No se reemplazó a los pacientes que abandonaron el estudio por cualquier causa, de forma prematura. Estaba prevista una pérdida de un 20% de los pacientes incluidos en el estudio.

4.2. Métodos

4.2.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio en Fase III, prospectivo, aleatorizado (1:1, Lymphomiosot: placebo), doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico.

El estudio se diseñó en varios períodos:

- Período de selección: hasta los 28 días previos a la aleatorización (cuatro semanas).
- Período de seguimiento: desde la aleatorización hasta la finalización del estudio a los 12 meses.

- Período de seguimiento de seguridad posterior al tratamiento: hasta los 28 días posteriores a la discontinuación del tratamiento (cuatro semanas), en los pacientes que finalizan el estudio antes de los seis meses.

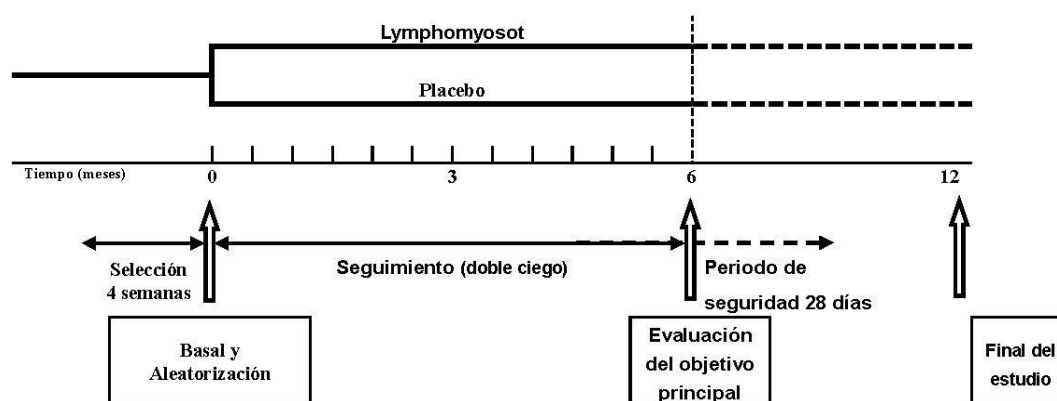


Figura 32: Diseño del estudio

El período de tratamiento doble ciego fue de seis meses de duración. La finalización del estudio ocurrió cuando el último paciente que fue aleatorizado finalizó su seguimiento completo o incompleto.

Se siguió a los pacientes hasta la visita de finalización del estudio o hasta los 28 días posteriores a la interrupción del tratamiento con el fármaco del estudio, independientemente de cuándo se produjo esta interrupción si fue anterior a los seis meses, con el objetivo de controlar la seguridad del paciente.

4.2.2. Autorización y aprobación del estudio por el Comité Ético

Este ensayo clínico fue sometido a la aprobación del Comité ético de Investigación Clínica (CEIC) de cada centro participante, en las condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona, y a los postulados éticos que

afectan a la investigación biomédica en seres humanos, según la declaración adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975; 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983; 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989; 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996; 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000; Asamblea General de la AMM, Washington 2002; Asamblea General de la AMM, Tokio 2004; 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008.

Al tratarse de un ensayo clínico multicéntrico, el comité ético que actuó como comité de referencia fue el Comité Ético de Investigación Clínica del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, que tuteló al Hospital Quirón de Valencia y al Hospital Rey Don Jaime de Castellón. El ensayo clínico con número EudraCT 2009-015624-28, fue aprobado por el Comité Ético de Investigación de referencia con fecha 19 de enero de 2010 (versión 3, del 2 de septiembre de 2009). (Véase apéndice 4).

Se solicitó autorización a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) con fecha 2 de octubre de 2009, y se solicitaron aclaraciones el 15 de enero de 2010, siendo respondidas el 28 de enero de 2010. El estudio resultó aprobado por la AEMPS para su inicio con fecha 16 de marzo de 2010 como ensayo clínico en Fase III.

4.2.3. Información al paciente y consentimiento

Fue responsabilidad del investigador la obtención de la firma del formulario del consentimiento informado del representante legal o tutor de cada persona que participó en este estudio, después de haberle facilitado una explicación adecuada del propósito, métodos, objetivos y posibles riesgos del estudio. El investigador les explicó también que tenían completa libertad de no participar en el estudio y de abandonarlo en cualquier momento y por cualquier razón. Se facilitaron los formularios adecuados para documentar el consentimiento informado por escrito a los centros, antes del inicio del estudio.

El formulario de consentimiento informado de los pacientes que deseaban participar en el estudio debía firmarse en la visita de selección antes de proceder a la realización de cualquier evaluación o procedimiento relacionado con el estudio. En el caso de que el paciente tuviera más de 12 años, o fuera menor edad pero con capacidad de decisión, según sus tutores o representantes legales, se entregó una Hoja de información al menor redactada en lenguaje comprensible para su edad y se pidió que firmase y fechara el formulario de consentimiento informado del menor.

En los apéndices 2 y 3 se adjunta la Hoja de Información al paciente menor/tutor o representante legal y modelo de consentimiento informado que ha sido utilizado en el estudio.

4.2.4. Evaluaciones del estudio

Las evaluaciones que se realizaron en la Visita 1 (Selección), no se repitieron en la Visita 2 (Aleatorización) si la Visita 1 se realizó a una semana de la Visita 2.

4.2.4.1. Evaluaciones de eficacia

▪ Calidad de vida

El cuestionario de calidad de vida se completó en la Aleatorización (Visita 2), a la finalización del tratamiento a los 6 meses y al finalizar el estudio a los 12 meses. El cuestionario que se seleccionó para el estudio fue la escala visual analógica (EVA) del cuestionario EuroQol-5D¹²⁷. Los niños marcaron una línea vertical sobre su estado de salud en el día de la visita. La escala está graduada de 0 a 100 e incluye imágenes que representan el mejor estado de salud y el peor estado de salud imaginable, interpretables por los niños más pequeños. (Véase apéndice 5).

▪ Amigdalectomía electiva y tiempo hasta la amigdalectomía

Los pacientes incluidos en el estudio serían candidatos finales a la cirugía si se cumplían los criterios siguientes:

- Aparición de un nuevo episodio de amigdalitis, según los criterios definidos en el estudio.

- Síntomas clínicos diferentes a los descritos en la definición de amigdalitis que, por su intensidad, fueran sugerentes de episodio infeccioso bacteriano o no bacteriano.

- Infección respiratoria intercurrente, según se definía en el estudio
- La indicación de amigdalectomía fuera en ese momento absoluta
- Por decisión de los padres

En estos casos, se registró en el cuaderno de recogida de datos (CRD) la fecha en que se realizó la amigdalectomía al paciente, y la causa principal de tal decisión.

▪ Amigdalitis

Se anotó en cada caso, en el CRD la fecha de inicio de los episodios de amigdalitis que tuvieron lugar entre cada visita de seguimiento, su fecha de finalización y los tratamientos que fueron administrados a los pacientes.

▪ Infecciones respiratorias

Las infecciones respiratorias se definieron en el CRD como “superiores” o “inferiores” según su diagnóstico.

Para asegurar una comunicación adecuada, los eventos de infecciones respiratorias fueron comprobados según la presencia/ausencia de fiebre, tos, producción de esputo, nuevos infiltrados en los rayos X o en el escáner, y cultivos de sangre o esputo positivos como se señala en la siguiente tabla:

	NEUMONÍA	BRONQUITIS	INFECCIÓN DE VÍAS RESPIRATORIAS ALTAS	INFECCIÓN VÍRICA (INFECCIONES VIRALES COMUNES)
FIEBRE	Presente	Presente	Presente ó Ausente	Presente ó Ausente
TOS NUEVA O QUE EMPEORA PRODUCCIÓN DE ESPUTO	Presente	Presente	Presente	Presente ó Ausente
	Presente purulento	Presente	Presente	Presente ó Ausente
NUEVOS INFILTRADOS (RAYOS X O ESCÁNER HRCT)	Presente con consolidación	Ausente	Ausente	Presente
CULTIVO DE SANGRE	Positiva o negativa	Negativa	Negativa	Negativa
CULTIVO DE ESPUTO	Positiva o negativa	Positiva o negativa	Positiva o negativa	Negativa

Tabla 8: Eventos de infecciones respiratorias

4.2.4.2. Evaluaciones de seguridad y tolerabilidad

- **Signos vitales**

Los signos vitales (presión arterial y frecuencia cardíaca) se registraron en la visita de Selección, Aleatorización, Mes 3, Mes 6 y Mes 12. La presión arterial (sistólica y diastólica) y la frecuencia cardíaca se midieron con el paciente en posición sentada, después de haberse mantenido en reposo durante un período de 5 minutos. Se utilizó el brazo derecho o el izquierdo sin embargo, tanto la posición del paciente como el brazo elegido para la medida, fueron constantes durante todo el estudio en cada paciente. Se tuvo especial cuidado en la elección del tamaño del manguito para que fuera adecuado a la edad del paciente.

- **Peso y talla corporal**

El peso y la talla corporal se midieron en las visitas de Selección, Aleatorización, Mes 3, Mes 6 y Mes 12.

- **Exploración física**

La exploración física se realizó en la visita de Aleatorización, y en cada visita hasta la FDT. Consistió en la toma de la temperatura del paciente, mediante un termómetro colocado en la axila, y la determinación de la presencia de los siguientes signos en la exploración otorrinolaringológica: exudado de fibrina o pus en las criptas amigdalares, petequias, eritema, edema, adenopatías y síntomas como disfagia, astenia y anorexia.

Los datos clínicamente relevantes aparecidos después del inicio del tratamiento con el fármaco del estudio y que cumplieron con la definición de AA (nuevo AA o empeoramientos de un síntoma anterior) se registraron en la página de AAs del CRD.

- **Pruebas de laboratorio**

Se utilizaron dos laboratorios locales para la determinación de todas las pruebas de laboratorio:

- Hospital Quirón Valencia. Av. Blasco Ibáñez, 14. 46010 Valencia.
- Hospital Rey Don Jaime. C/ Santa María Rosa Molas, 25. 12004 Castellón.

Parámetros de laboratorio. Se realizaron las determinaciones de los siguientes parámetros: hemoglobina, hematíes, hematocrito, recuento leucocitario, fórmula, VSG, antiestreptolisina o factor reumatoide y proteína C reactiva, en la visita de Selección y Finalización del tratamiento y en la Finalización del seguimiento.

Se solicitó en cada visita un cultivo para estreptococo betahemolítico grupo A, si los síntomas del paciente sugerían la presencia de una amigdalitis aguda.

4.2.4.3. Parámetros basales y medicaciones concomitantes

▪ Características demográficas y de la enfermedad basales

Se registraron en el CRD los siguientes datos basales en la visita de Selección:

- Fecha de nacimiento, sexo, raza, peso y talla.
- Antecedentes médicos: enfermedades previas o actuales clínicamente significativas.
- Historia de amigdalitis e infecciones respiratorias previas, incluyendo la fecha de aparición y presencia de documentación en la historia clínica del paciente y tratamiento recibido.
- Parámetros de laboratorio, signos vitales.

▪ Medicaciones concomitantes

Las medicaciones prescritas que se hubieran tomado entre las 4 semanas previas a la aleatorización y la finalización del estudio, se registraron en la sección de Medicaciones Concomitantes del CRD.

4.2.5. Esquema de visitas y evaluaciones

El estudio se desarrolló de acuerdo al siguiente esquema de visitas:

Períodos	Selección	Seguimiento			
Nombre de la visita	Selección	Basal aleatorización	Mes 3	Mes 6 Fin del tratamiento	Mes 12 o Fin prematureo del estudio
Visita nº	1	2	3	4	5
Consentimiento informado	X				
Demográficos- Historia médica	X				
Cuestionario de calidad de vida		X		X	X
Peso, signos vitales	X	X	X	X	X
Exploración física		X	X	X	X
Medicaciones concomitantes	X	X	X	X	X
Pruebas de laboratorio completas	X	X		X	X
Dispensación/devolución del fármaco del estudio		X	X	X	
Recogida de datos sobre episodios de amigdalitis		X	X	X	X
Datos sobre la realización o no de la cirugía		X	X	X	X
Acontecimientos adversos		X	X	X	
Acontecimientos adversos graves		X	X	X	X

Tabla 9: Esquema de visitas y evaluaciones

4.2.6. Análisis del período de selección

4.2.6.1. Selección (Visita 1)

La visita de selección se realizó en menos de 4 semanas anteriores a la aleatorización. En esta visita se obtuvo el consentimiento informado de cada paciente tras una adecuada explicación del propósito, métodos, objetivos y potenciales riesgos del estudio.

Esta visita incluyó:

- Información al paciente y obtención del consentimiento (encuentro personal) de los padres o tutores legales, y del propio niño si era mayor de 12 años.
- Confirmación del diagnóstico de amigdalitis crónica o recurrente candidata a cirugía.
- Datos demográficos.
- Registro del historial médico: patologías clínicamente significativas que el paciente tuviera en el pasado, o que afectaran al estado actual del paciente, o que requiriesen tratamiento en el seguimiento, o que pudieran reaparecer durante el estudio.

- Evaluación de los signos vitales, talla y peso.
- Registro de la historia de medicaciones concomitantes
- Pruebas de laboratorio
- Registro de AAGs, sólo si estuvieran relacionados con los procedimientos requeridos por el estudio (extracción de sangre, por ejemplo).

En esta visita, el investigador debía decidir si el paciente cumplía todos los criterios de inclusión y exclusión y la elegibilidad del paciente para el estudio.

4.2.7. Análisis del período de observación

4.2.7.1. Aleatorización (Visita 2)

La visita de aleatorización marcaba el inicio del período de observación en los pacientes que eran elegibles.

Esta visita incluía:

- Cuestionario de calidad de vida
- Medición de los signos vitales, peso y talla
- Exploración física y otorrinolaringológica
- Registro de modificaciones en las medicaciones concomitantes
- Aleatorización y administración del fármaco del estudio para 3 meses de tratamiento (instruyendo al paciente para que tomase 20 gotas en un vaso de líquido cada 8 horas).
- Antes del inicio del tratamiento: registro de los AAGs, sólo si estaban relacionados con los procedimientos requeridos por el estudio.
- Después del inicio del tratamiento: registro de todos los AAGs.

Las visitas de Selección y Aleatorización podían completarse el mismo día si el paciente cumplía todos los requisitos del estudio y se disponía de los resultados documentados y completos de las pruebas de laboratorio local de ese día.

4.2.7.2. Visita 3 (Mes 3)

La visita 3 se realizó a los 3 meses \pm 2 semanas. Incluía:

- Medición de los signos vitales, peso y talla.
- Exploración física y otorrinolaringológica
- Evaluación del objetivo principal del estudio, cirugía electiva.
- Registro de modificaciones en las medicaciones concomitantes
- Devolución de la medicación no usada, incluyendo los envases vacíos y las cajas.
- Administración del fármaco del estudio para 3 meses de tratamiento.
- AA y AAGs.

4.2.7.3. Visita 4 (Mes 6). Finalización del tratamiento

La visita 4 se realizó a los 6 meses \pm 2 semanas. Incluía:

- Cuestionario de calidad de vida.
- Medición de los signos vitales, peso y talla.
- Exploración física y otorrinolaringológica.
- Evaluación del objetivo principal del estudio, cirugía electiva.
- Registro de modificaciones en las medicaciones concomitantes.
- Pruebas de laboratorio.
- Devolución de la medicación no usada, incluyendo los envases vacíos y las cajas.
- AA y AAGs.

4.2.7.4. Visita 5 (Mes 12). Finalización del seguimiento o interrupción prematura del estudio

En caso de interrupción prematura del tratamiento, el paciente debía completar las evaluaciones planificadas en la visita de finalización, en los 7 días posteriores a la interrupción del tratamiento, pero debía permanecer en el estudio hasta la finalización de los 12 meses de seguimiento, con el único propósito de

evaluar la realización de una amigdalectomía, objetivo principal del estudio, y la aparición de episodios de amigdalitis durante este período.

En el caso de que el paciente no abandonase el tratamiento prematuramente, la visita de finalización se completó en el mes 12 ± 2 semanas. Esta visita incluía:

- Cuestionario de calidad de vida.
- Medición de los signos vitales, peso y talla.
- Exploración física y otorrinolaringológica.
- Evaluación del objetivo principal del estudio, cirugía electiva.
- Registro de modificaciones en las medicaciones concomitantes.
- Pruebas de laboratorio completas.
- Registro de AAGs.

4.2.7.5. 28 días de seguimiento

Se registraron el CRD y el formulario de AAG si fue aplicable, todos los AAs (graves o no) que ocurrieron hasta los 28 días posteriores a la FDT, si esta ocurrió antes de los 6 meses o coincidiendo con los 6 meses del tratamiento, y el paciente no deseó continuar en el estudio hasta completar los 12 meses.

4.2.7.6. Visitas adicionales

Podía completarse una visita adicional en cualquier momento, si existía una necesidad clínica. El investigador debía completar en la historia clínica la existencia de estas visitas adicionales, así como el motivo principal de la consulta, y tener en cuenta esta información para ser completada en la siguiente visita del estudio que cubría el período entre dos visitas.

4.2.7.7. Visita de finalización del estudio

La visita FDE tuvo lugar cuando el último paciente aleatorizado, que no hubiera abandonado el estudio de forma prematura, completó los 12 meses de seguimiento. Si un paciente hubiese retirado su consentimiento para participar en el estudio prematuramente, realizó la visita FDE en el momento de retirar su consentimiento.

Todos los pacientes completaron la visita FDE, que incluía:

- Cuestionario de calidad de vida.
- Registro de modificaciones en las medicaciones concomitantes.

Se hizo todo lo posible para obtener el estado clínico en la FDE de todos los pacientes que interrumpieron prematuramente el tratamiento con el fármaco del estudio. La información a obtener incluyó la fecha de la amigdalectomía cuando fue aplicable.

4.2.8. Acontecimientos adversos

Un acontecimiento adverso (AA) es cualquier modificación adversa en las condiciones basales de un paciente, como por ejemplo, cualquier signo desfavorable y no intencionado, incluyendo cualquier hallazgo anormal de laboratorio, síntomas o enfermedades que ocurran durante el curso del estudio, sean o no considerados como relacionados con el fármaco del estudio.

Un AA consecuencia del tratamiento, se considera a cualquier AA asociado temporalmente con el uso del fármaco en estudio, independientemente de si está relacionado o no con el tratamiento con el mismo.

Los AAs incluían:

- Exacerbación de una enfermedad pre-existente.
- Aumento en la frecuencia o intensidad de una patología episódica pre-existente o de una alteración médica.
- Enfermedad o alteración médica detectada o diagnosticada después de la administración del fármaco del estudio, incluso si pudiera haber estado presente antes del inicio del estudio.
- Enfermedad continua persistente o síntomas presentes en la situación basal que empeoran después del inicio del estudio.
- Falta de eficacia en el tratamiento agudo de una enfermedad que amenaza la vida.

- Acontecimientos considerados por el investigador que están relacionados con los procedimientos requeridos en el estudio.
- Las evaluaciones anómalas, por ejemplo, hallazgos en el ECG, debían ser informados como AA si representan un hallazgo clínicamente significativo que no estaba presente en la situación basal o que empeoraban durante el curso del estudio.
- Las anomalías en las pruebas de laboratorio podrían ser comunicadas como AA si representaban un hallazgo clínicamente significativo, sintomático o no, que no estaba presente en la situación basal o bien empeoraban durante el estudio o conducían a una reducción de la dosis, interrupción o discontinuación permanente del fármaco del estudio.

No se consideró como acontecimiento adverso lo siguiente:

- Procedimientos médicos o quirúrgicos, ej. cirugía, endoscopia, extracción dental, transfusión. Sin embargo, el evento que hubiera conducido a la realización de estos procedimientos, es un AA.
- Enfermedades pre-existentes o condiciones clínicas que no empeorasen.
- Situaciones en las que no ocurrieron cambios adversos, por ejemplo, hospitalizaciones para cirugía cosmética voluntaria o por razones sociales y/o por conveniencia.
- Sobredosis tanto del fármaco del estudio como de alguna medicación concomitante sin signos o síntomas. Sin embargo, la sobredosis debía mencionarse en el formulario de comentarios al estudio.

Intensidad de los acontecimientos adversos: la intensidad de los AA clínicos se graduó en una escala de tres puntos: leve, moderado o severo, y se comunicaron en las páginas específicas del CRD:

- Leve: evento que pudiera ser perceptible para el sujeto; no influye sobre las actividades diarias, habitualmente no requiere intervención.
- Moderado: evento que pudiera incomodar al paciente; puede verse afectada la realización de actividades cotidianas, podría ser necesaria una intervención.

- Severo: el evento podría causar una molestia acentuada, habitualmente interfiere con las actividades diarias, el sujeto podría no ser apto para continuar en el estudio, normalmente se necesita tratamiento o intervención.

Si la intensidad de un AA empeoraba durante la administración del fármaco del estudio, solo debía comunicarse la peor intensidad en la página de los AA. Si el AA reducía su intensidad, no se requería la modificación del grado de severidad.

Si el AA ocurría durante un período de lavado o una fase inicial con placebo y posteriormente empeoraba durante la fase del tratamiento, se debía completar una nueva página de AA con la intensidad observada durante la administración del fármaco del estudio.

Un AA leve, moderado o severo puede o no ser considerado como grave. Estos términos se usan para describir la intensidad de un evento específico (como en el infarto de miocardio leve, moderado o severo). No obstante, un acontecimiento severo podría ser de relativa menor significación clínica (como una cefalea severa) y no ser necesariamente grave. Por ejemplo, la náusea de varias horas de duración podría ser graduada como severa, pero no ser considerada como clínicamente grave. La fiebre de 39°C, que no se considera como severa, podría convertirse en grave si prolongase la hospitalización en un día. La gravedad, más que la severidad, sirve como una guía para definir la obligación de la comunicación legal.

Estas definiciones no se aplicaban a los resultados de las pruebas de laboratorio clínicamente significativos y sintomáticos o a evaluaciones anormales (ej. hallazgos en el ECG), considerados como AA. El investigador debía marcar la casilla de “no aplicable” en la página de AA del CRD, para calificar en este caso la intensidad del AA.

4.2.8.1. Relación con el fármaco del estudio

Los acontecimientos adversos debían ser evaluados por los investigadores con independencia de si existía una posibilidad razonable de relación causal con el

fármaco del estudio, y debían ser comunicados como relacionados o no relacionados.

▪ **Relacionado con el fármaco del estudio**

Esta categoría era aplicable a cualquier AA (grave o no), que pudiera tener una posibilidad razonable de relación causal con el uso del fármaco del estudio (ej, no se puede descartar la relación). Las normas para determinar si un acontecimiento podía ser considerado como relacionado, incluyen (pero no están limitadas a) lo siguiente:

- El evento ocurrió en estrecha relación temporal con la administración del fármaco del estudio.
- El evento disminuyó (se redujo) o desapareció cuando el fármaco en estudio se disminuyó en dosis, se interrumpió o se discontinuó.
- El evento reapareció cuando se reintrodujo el tratamiento.
- Factores de salud como el estado clínico y otros tratamientos podrían igualmente haber causado el evento.

▪ **No relacionado con el fármaco del estudio**

Esta categoría era aplicable a cualquier AA (grave o no) que no parecía tener una relación razonable con el uso del fármaco del estudio (véase normas anteriores).

4.2.8.2. Comunicación de acontecimientos adversos

Todos los AA que ocurrieran tras el inicio de la administración del fármaco del estudio y hasta 28 días después de la discontinuación del tratamiento, debían ser comunicados en las páginas específicas para AAs del CRD.

4.2.8.3. Seguimiento de los acontecimientos adversos

Los acontecimientos adversos que todavía estuvieran presentes después de la discontinuación de la administración del fármaco del estudio para un paciente concreto, debían ser seguidos hasta 28 días después de la discontinuación del fármaco del estudio o hasta su resolución, lo que durase más tiempo.

4.2.8.4. Acontecimientos adversos graves

Un acontecimiento adverso grave está definido por las normas ICH¹²⁸ (International Conference on Harmonization) como cualquier acontecimiento adverso que cumpla al menos uno de los siguientes criterios:

- Sea fatal.
- Amenace la vida.
- Requiera la hospitalización del paciente o la prolongación de una hospitalización previa.
- Tenga como resultado una discapacidad o incapacidad significativa.
- Provoque una anomalía congénita o defecto al nacimiento.
- Sea médicamente significativa o requiera una intervención para prevenir, al menos, una de las consecuencias definidas anteriormente.

La amenaza para la vida se refiere a un evento en el que el sujeto / paciente haya estado en riesgo de muerte en el momento del evento. No se refiere a un evento que hipotéticamente pudiera haber causado la muerte si hubiera sido más severo.

Algunos eventos con relevancia clínica que no hubieran resultado inmediatamente en un fallecimiento, o hubieran amenazado la vida, o hubieran requerido hospitalización, podrían ser considerados como AAG cuando, basándose en un juicio médico adecuado, pudieran haber puesto en peligro al paciente y pudieran haber requerido una intervención médica o quirúrgica para prevenir alguna de las consecuencias de la lista de definiciones anterior.

El documento de referencia de seguridad para evaluar si un AAG debería o no ser comunicado por el promotor a las Autoridades Sanitarias, CE e investigadores de forma inmediata, se encuentra en la Información Básica del Producto (Ficha técnica).

4.2.8.5. Hospitalización ó prolongación de una hospitalización previa

La hospitalización se define como la pernocta en una unidad del hospital y/o en una sala de urgencias. La estancia de una noche adicional define la prolongación de una hospitalización preexistente.

No se consideró como un AAG y, por tanto, debía ser comunicado solamente como un AA, a todo tratamiento de emergencia ambulatorio para un evento que no cumpliera la definición de gravedad facilitada anteriormente, y que no tuviera como resultado una hospitalización.

Las siguientes razones para hospitalizaciones no se consideran como AA, y por lo tanto tampoco como AAG:

- Hospitalizaciones para cirugía cosmética voluntaria, social y / o por razones de conveniencia.
- Control habitual de una enfermedad preexistente o condición médica que no haya empeorado, ej. hospitalización para la realización de una angiografía coronaria en un paciente con angina de pecho estable.
- Tratamiento programado de una enfermedad preexistente o una condición médica que no haya empeorado, ej. hospitalización para la quimioterapia del cáncer, sustitución programada de cadera para la artritis.

4.2.8.6. Acontecimientos adversos graves relacionados con los procedimientos requeridos por el estudio

Estos AAGs se definen como AAGs que pudieran tener una posibilidad razonable de relación causal (ej. la relación no puede ser descartada), con procedimientos requeridos para el estudio (excluyendo la administración del fármaco del estudio), como una complicación consecuencia de un procedimiento invasivo (ej. la extracción de una muestra de sangre, realización de un cateterismo cardíaco), o un accidente de coche de camino al hospital para la realización de una visita del estudio, etc.

4.2.8.7. Comunicación de los acontecimientos adversos graves

▪ Período de selección

Los acontecimientos adversos graves que ocurrieran tras la firma del consentimiento informado y hasta el inicio de la administración del fármaco del estudio, debían ser comunicados solamente si el investigador los consideraba relacionados con los procedimientos requeridos por el estudio.

Estos AAG no se comunicarían como AA en el CRD. Por lo tanto, sólo se informarían en el formulario de AAGs y se introducirían en la base de datos de seguridad.

▪ Período de tratamiento

Debían comunicarse todos los AAGs que aparecieran entre el inicio del tratamiento con el fármaco del estudio y hasta los 28 días posteriores a la interrupción del tratamiento, independientemente de la relación causal e incluyendo a aquellos relacionados con los procedimientos requeridos por el estudio. Estos AAGs se definen como producidos por el tratamiento. Deben ser registrados en los formularios de AAGs y también en las páginas de AA del CRD.

▪ Período de seguimiento

Todos los AAGs que aparecieran durante los 28 días del período de seguimiento posterior a la interrupción del tratamiento con el fármaco del estudio, debían ser registrados en las páginas de “Acontecimientos Adversos” del CRD y en los formularios de AAGs.

4.2.8.8. Procedimiento para la comunicación de AAGs

Todos los AAGs debían ser comunicados por el investigador al promotor del estudio, dentro de las 24 horas del conocimiento por parte del investigador de dicho evento. El promotor del estudio comunicaría el AAG a la Agencia Española del Medicamento mediante el procedimiento de comunicación de los ensayos

clínicos. El AAG se comunicará al/los Comités Éticos que aprobaron el estudio y a todos los investigadores participantes.

Todos los AAGs, se debían registrar en los formularios para AAG, independientemente del fármaco recibido por el paciente, o de si el investigador considerase o no a este evento como relacionado con el fármaco del estudio.

Estos formularios de AAG debían remitirse por fax al fabricante del producto del estudio. El investigador debía completar el formulario de AAG y valorar la relación con el fármaco del estudio.

Estos informes preliminares se seguirían de descripciones más detalladas, que deberían incluir copias de informes hospitalarios, informes de autopsia, informes de alta y cualquier otro documento que se requiriese y fuera aplicable. La información de seguimiento de un AAG previamente declarado debía también comunicarse en las 24 horas tras su recepción. El promotor del estudio podría ponerse en contacto con el investigador para conseguir mayor información.

Las reacciones adversas graves que se sospechen o considerasen relacionadas con el fármaco en estudio, e inesperadas (no descritas previamente en el documento de seguridad de referencia: SUSARs), serían comunicadas de forma inmediata por el promotor del estudio a las autoridades sanitarias, CEs e investigadores, según fuera aplicable. La apertura del código de los SUSARs se realizaría cuando fuera oportuno.

4.2.8.9. Seguimiento de los acontecimientos adversos graves

Los acontecimientos adversos graves que todavía continuasen en la visita de fin del tratamiento debían ser seguidos hasta su resolución o su estabilización o hasta que el evento se pudiera justificar por otra causa.

4.3. Plan estadístico y analítico

4.3.1. Plan de análisis estadístico

Se redactó y finalizó un plan de análisis estadístico (PAE) antes del cierre del estudio, es decir, cuando se cerró la base de datos y se abrieron los códigos de aleatorización. El PAE facilitó detalles completos del análisis, la apariencia de los datos y los algoritmos que se utilizaron para las derivaciones de los datos.

El PAE incluyó la definición de desviaciones mayores y menores del protocolo y las relaciones entre las desviaciones mayores del protocolo y los grupos de análisis.

4.3.2. Grupos de análisis

Se definieron tres grupos diferentes de análisis. Los pacientes que no dispusieran de un valor posterior al basal válido o sustituible en un objetivo concreto se excluyeron del grupo de análisis relevante:

- **Grupo de todos los pacientes aleatorizados:** Incluyendo a todos los pacientes que fueron aleatorizados, hubieran o no tomado el fármaco del estudio.
- **Grupo de todos los pacientes tratados:** Incluyendo a todos los pacientes aleatorizados que tomaron al menos una dosis del fármaco del estudio.
- **Grupo de seguridad:** Incluyendo a los pacientes que fueron aleatorizados, que recibieron tratamiento con al menos una dosis del fármaco del estudio, y que completaron al menos una evaluación de seguridad posterior a la basal.

4.3.3. Análisis del objetivo principal

El objetivo principal de este estudio era evaluar la eficacia de Lymphomyosot en la reducción de la incidencia de amigdalectomía, en pacientes con amigdalitis recurrente candidatos a cirugía.

El análisis principal (confirmatorio) del objetivo principal de eficacia se realizó sobre el grupo de todos los pacientes aleatorizados. Se podían realizar otros análisis de soporte o exploratorios en otros grupos de análisis.

El análisis principal del objetivo primario se realizó como se describe a continuación:

- Las comparaciones entre tratamientos se realizaron mediante el test exacto de Fisher¹²⁹ o de la de chi-cuadrado¹³⁰.
- La evaluación principal no se ajustó por centro ni por otros datos basales.
- Se describió en el PAE la realización de análisis de soporte cuyo objetivo fue evaluar la robustez en relación con otras condiciones basales.

4.3.4. Análisis del objetivo secundario de eficacia

El objetivo secundario que evaluó el tiempo hasta la amigdalectomía, se analizó mediante análisis de Kaplan Meier¹³¹ para la determinación de las curvas de supervivencia, y la prueba del Log-Rank para la comparación de las curvas de supervivencia de los dos grupos de tratamiento. Se debía analizar sólo si el parámetro principal alcanzaba significación estadística con el mismo nivel de significación bilateral del 0,05. Esta aproximación para las comparaciones múltiples proporciona un potente control del tamaño del error tipo-1 relacionado con el estudio.

Si las condiciones mencionadas se cumplían, se realizaría el análisis principal (confirmatorio) del objetivo secundario de eficacia en el grupo de todos los pacientes aleatorizados. Se podrían realizar análisis exploratorios de soporte en otros grupos de análisis.

4.3.5. Análisis de los objetivos exploratorios de eficacia

Los objetivos exploratorios de eficacia definidos en el estudio eran:

- Evaluar el efecto de Lymphomyosot en la recurrencia de amigdalitis.

- Evaluar el efecto de Lymphomyosot sobre el número de episodios de amigdalitis.

Se evaluaron en el grupo de todos los pacientes aleatorizados y se analizaron de forma exploratoria. Todas las pruebas se realizaron teniendo en consideración que no se han realizado valoraciones de la potencia sobre los objetivos exploratorios. Las comparaciones entre tratamientos en los objetivos exploratorios se realizaron con un nivel de error Tipo I bilateral nominal del 0,05 bilateral.

Los objetivos exploratorios se analizaron dependiendo de su naturaleza, utilizando las siguientes pruebas:

- En variables dicotómicas: Prueba exacta de Fisher o prueba de la CHI².
- En variables numéricas continuas: Test de la t de Student¹³², en medidas repetidas se utilizó el análisis de la varianza para medidas repetidas (split-plot).¹³³
- Para el tiempo hasta los eventos desde el inicio del tratamiento: Prueba de Log Rank con aproximación asintótica.

4.3.6. Presentación de los objetivos exploratorios de eficacia

Se presentaron los objetivos exploratorios de eficacia resumidos por grupo de tratamiento, en función de su naturaleza como se describe a continuación:

- En variables dicotómicas: incidencia y riesgo relativo del grupo de tratamiento activo frente a placebo con los límites del intervalo de confianza del 95%.
- En las variables numéricas continuas: estadística descriptiva (media, mediana, desviación estándar, error estándar, cuartiles, mínimo, máximo y límites del intervalo de confianza del 95% de la media y la mediana en momentos del seguimiento que sean relevantes por tratamiento y corregido por efecto placebo en el grupo de tratamiento activo).
- El tiempo hasta los eventos desde el inicio del tratamiento: estimación Kaplan Meier de la proporción de pacientes sin eventos en diferentes momentos, junto con los límites del intervalo de confianza del 95%.

4.3.7. Objetivos de seguridad y tolerabilidad

Se utilizó el grupo de seguridad para la realización de todos los análisis de seguridad.

Todos los AAs y AAGs se codificaron de acuerdo con el diccionario MedDRA™ (Medical Dictionary for Regulatory Activities)¹³⁴. Los AAGs debidos al tratamiento se mostraron en un listado similar al de los acontecimientos adversos, separando los AAGs debidos al tratamiento y los AAGs que aparecieron antes del inicio del tratamiento (sólo aquellos relacionados con los procedimientos requeridos por el estudio), y después de la interrupción del tratamiento con el fármaco del estudio.

Las causas de los fallecimientos se detallarían y resumirían de forma similar a los AAs, separando las muertes debidas al tratamiento de las muertes que ocurrieran antes del inicio del tratamiento (solo aquellas relacionadas con los procedimientos requeridos por el estudio), y después de la interrupción del tratamiento.

Se detallarían y resumirían las razones para la discontinuación prematura del fármaco del estudio en tablas por orden de frecuencia.

Las anormalidades marcadas de los parámetros de laboratorio emergentes tras el tratamiento se mostrarían para cada parámetro de laboratorio por grupo de tratamiento, facilitando su incidencia y frecuencia.

4.3.8. Parámetros basales y medicaciones concomitantes

Las variables demográficas continuas (edad, talla, peso) y las características de la enfermedad (tiempo desde el inicio de la enfermedad, fechas de amigdalitis previas) se resumieron mediante los términos y escalas estadísticas habituales.

Las características demográficas cualitativas (género, raza) y las características de la enfermedad (medicaciones concomitantes en la visita basal) se presentaron en forma de recuento y porcentajes. Se detallaron en listados otras características basales del paciente (historia médica, medicaciones previas).

La distribución de estos parámetros se comparó entre los grupos de tratamiento de forma descriptiva. No se realizaron pruebas estadísticas de inferencia.

Las medicaciones previas y concomitantes se codificaron de acuerdo con la codificación de la OMS y códigos ATC. Se resumieron por tipo (es decir, previa, concomitante en el momento de la aleatorización y/o durante el estudio) tabulando el número y porcentaje de pacientes que recibieron cada tratamiento.

4.3.9. Análisis intermedios

Se realizó un análisis intermedio a los 6 meses de la inclusión de los pacientes en el estudio, cuando finalizaron el tratamiento. En este análisis no se abrieron los códigos de aleatorización.

4.3.10. Control de calidad de los datos

El control de calidad de los datos se realizó en tres niveles consecutivos:

- **Monitorización**

Se verificaron el 100% de los casos y el 100% de los datos de los pacientes incluidos en el estudio frente a los datos de la Historia Clínica del Hospital. Los datos encontrados ilegibles o erróneos, fueron comunicados por el monitor del estudio al investigador y fueron adecuadamente rectificados, tachando el valor incorrecto con una línea con objeto de dejar visible el dato corregido, firmando y fechando las correcciones.

▪ **Entrada de datos**

- Validación de la entrada de datos: La entrada de datos se realizó en una base de datos creada en el programa ACCESS. Las pantallas de entrada de datos se crearon con idéntico formato a los CRDs para evitar errores de transcripción. Las variables categóricas se programaron para ser codificadas internamente en forma de variables numéricas asignando un orden consecutivo a las categorías siguiendo el formato del CRD, iniciando la asignación por el número 0. Se programaron las variables para evitar la entrada errónea de datos definiendo los filtros de entrada con rangos.
- Verificación de la doble entrada de datos: Se realizó una doble entrada de datos con verificación posterior del 100% de los datos registrados en los cuadernos originales. Los datos discordantes fueron rectificados según los datos originales de los CRDs. La base de datos final obtenida se conservó en formato de sólo lectura.
- Recodificación de variables: se conservaron los valores de las variables recogidas en la base de datos original. Todas las recodificaciones se realizaron con la creación de nuevas variables. La localización de estas variables en la base de datos se estableció por orden de aparición en el CRD, al final del último campo registrado en la base de datos original. Algunas variables recodificadas se situaron a continuación de la variable de origen para facilitar la interpretación y análisis estadísticos.

La edad de los pacientes se calculó con la fecha de nacimiento del paciente y la fecha de la visita en años cumplidos. El índice de masa corporal se calculó a partir de las variables peso y talla (peso en kg/talla en metros).

▪ **Análisis estadístico: chequeos lógicos en el análisis estadístico**

Se procedió a la evaluación de los valores máximos, mínimos y valores extremos de todas las variables registradas y se verificaron frente a los CRDs

originales. Las variables fechas se verificaron mediante el cálculo de las diferencias entre períodos temporales consecutivos. Conseguimos determinar los casos en los que las variables adoptan un valor negativo y éste fue comprobado frente a los datos originales de la base de datos. Los datos incorrectamente registrados se modificaron si el proceso de corrección era lógico, quedando registrados y recuperables, o bien se emitieron formularios de corrección de datos o *queries*, que los investigadores completaron y firmaron como parte del CRD original.

5. RESULTADOS

La hipótesis nula era que no existía diferencia entre los grupos de tratamiento en la incidencia de amigdalectomía, desde la situación basal hasta la finalización del seguimiento. La hipótesis alternativa era que sí existía una diferencia. Se consideraría que Lymphomyosot era más eficaz que placebo si se rechazaba la hipótesis nula con un nivel de error tipo I bilateral del 0,05.

Según las presunciones del parámetro principal, este estudio detectaría, con una potencia del 80%, una incidencia de un 30% menor dentro del número de pacientes en los que se realizó finalmente la cirugía en el grupo que recibió tratamiento activo.

El tamaño de la muestra calculado para este estudio era de 80 pacientes evaluables utilizando una aleatorización en proporción 1:1 (40 pacientes con tratamiento y 40 con placebo). Se estimaron unas pérdidas para el seguimiento del 20% de los casos, por lo tanto sería necesario incluir 50 pacientes en cada grupo, es decir 100 pacientes en total.

El objetivo secundario del cálculo del tiempo hasta la cirugía se analizaría solamente si el parámetro principal alcanzase significación estadística.

5.1. Grupos de análisis

5.1.1. Grupo de todos los pacientes aleatorizados

Se seleccionó un total de 112 pacientes para el estudio, que incluyeron a todos los pacientes que fueron aleatorizados, hubieran o no tomado el fármaco del estudio. 56 pacientes fueron aleatorizados al grupo placebo y 56 pacientes al grupo de tratamiento activo.

5.1.2. Grupo de todos los pacientes tratados

Este grupo de análisis incluyó a todos los pacientes aleatorizados que tomaron al menos una dosis del fármaco del estudio. El número final de pacientes de este

grupo fue de 84 pacientes, 39 pacientes en el grupo placebo y 45 pacientes en el grupo de tratamiento activo.

Seis pacientes aleatorizados al grupo placebo no acudieron a la consulta después de la visita basal y no fueron localizados para su seguimiento y estado, por lo que no se dispone de datos sobre la respuesta al tratamiento ni sobre seguridad.

Un total de 22 pacientes, 11 en el grupo placebo y 11 en el grupo control, fueron seleccionados y aleatorizados para el estudio, pero no iniciaron el tratamiento devolviendo todos ellos la medicación en estudio sin usar, y finalizando el estudio con la fecha de la visita basal.

5.1.3. Grupo de seguridad

Este grupo de análisis incluyó a los pacientes que fueron aleatorizados, que recibieron tratamiento con al menos una dosis del fármaco del estudio, y que completaron al menos una evaluación de seguridad posterior a la basal. El número final de pacientes en este grupo se corresponde con el número de pacientes del grupo de todos los pacientes tratados: 84 pacientes, 39 pacientes en el grupo placebo y 45 pacientes en el grupo de tratamiento activo.

En el apéndice 1 (pág. 219) se muestra el flujo de pacientes en el estudio: 31 pacientes en el grupo placebo y 38 pacientes en el grupo tratamiento activo completaron todo el seguimiento del estudio.

En la siguiente tabla se detallan las causas de finalización de los pacientes en el estudio, y se marca en color naranja el grupo de pacientes que son analizables.

El tiempo medio en seguimiento fue de 10,6 meses (IC95% 9,4-11,9) en el grupo tratado con placebo, y de 11,6 meses (IC95% 10,7-12,5) en el grupo tratado con Lymphomyosot. La diferencia no resultó estadísticamente significativa ($p=0,199$).

CAUSA DE FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO		GRUPO DE TRATAMIENTO					
		PLACEBO		LYMPHOMIOSOT		TOTAL	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
	Seguimiento completo de 12 meses	31	55,4	38	67,9	69	61,6
	No respuesta terapéutica o cirugía	3	5,4	5	8,9	8	7,1
	Por acontecimiento adverso	0	0	0	0	0	0
	Por decisión del paciente o los padres	2	3,6	0	0	2	1,8
	Por pérdida para el seguimiento	3	5,4	2	3,6	5	4,5
	Por fallecimiento del paciente	0	0	0	0	0	0
	Por otras causas	0	0	0	0	0	0
	No regresó a consulta desde visita basal	6	10,7	0	0	6	5,4
	No inició el tratamiento del estudio	11	19,6	11	19,6	22	19,6
	TOTAL	56	100	56	100	112	100

Tabla 10: Causas de finalización del estudio

5.2. Características basales

La fecha de inclusión del primer paciente en el estudio fue el 27 de abril de 2010. El último paciente se incluyó el 9 de enero de 2013.

En la siguiente gráfica se muestra el esquema de inclusión de pacientes por cada año de realización del estudio.

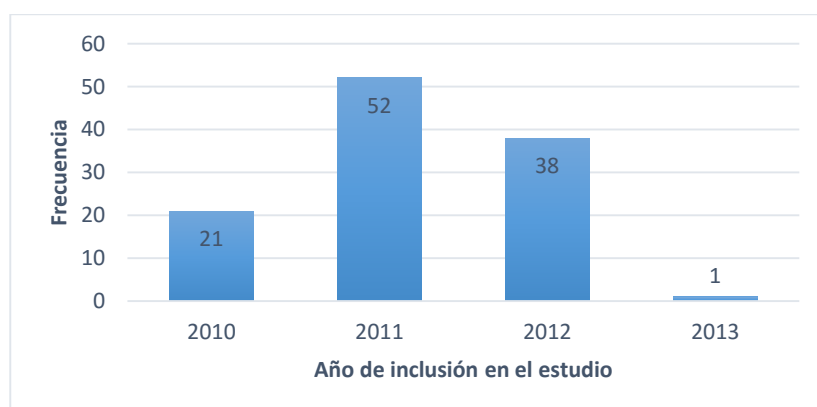


Figura 33: Año de inclusión en el estudio

5.2.1. Antecedentes personales

5.2.1.1. Signos vitales y exploración

En la siguiente tabla se resumen las características de los pacientes por grupo total y por sujetos incluidos en cada grupo.

		GRUPO DE TRATAMIENTO											
		PLACEBO				LYMPHOMIOSOT				TOTAL			
		Nº	%	Media	DT	Nº	%	Media	DT	Nº	%	Media	DT
Sexo	Masculino	22	56,4			26	57,8			48	57,1		
	Femenino	17	43,6			19	42,2			36	42,9		
Edad del paciente		39		6,98	4,90	45		6,75	4,85	84		6,86	4,85
Antecedentes médicos	No	28	71,8			34	75,6			62	73,8		
	Si	11	28,2			11	24,4			22	26,2		
Número total de amigdalitis previas		36		9	2	44		9	2	80		9	2
Peso en kg		37		27	17	44		28	22	81		28	20
Talla en cm		31		119	27	34		122	31	65		121	29
Índice de masa corporal en kg/m2		30		16,98	2,98	34		17,36	4,25	64		17,18	3,69
Escala visual analógica EVA de calidad de vida relacionada con la salud EuroQoL-basal		38		57	23	45		45	28	83		51	26

Tabla 11: Características basales de los pacientes

En el estudio de la homogeneidad basal de los grupos de tratamiento respecto a los datos sociodemográficos no se observaron diferencias en las variables entre los dos grupos.

La puntuación de la escala visual analógica de calidad de vida relacionada con la salud EuroQoL en el momento basal, resultó significativamente mejor en el grupo placebo, respecto al grupo tratado con Lymphomyosot ($p=0,041$), con una diferencia media de 11,8 puntos (IC95% 0,505-23,1).

Se observaron dos grupos de edad cuyo comportamiento clínico podría diferir cuando el paciente es menor o mayor de 10 años. No se observaron diferencias en la proporción de casos en cada categoría entre los dos grupos de tratamiento. El 79,8% de los casos eran menores de 10 años, y el 20,2%, mayores de 10 años.

		GRUPO DE TRATAMIENTO					
CATEGORÍAS DE EDAD		PLACEBO		LYMPHOMIOSOT		TOTAL	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
	Menor de 10 años	32	82,1	35	77,8	67	79,8
	10 años o mayor	7	17,9	10	22,2	17	20,2
	TOTAL	39	100	45	100	84	100

Tabla 12: Categorías de edad

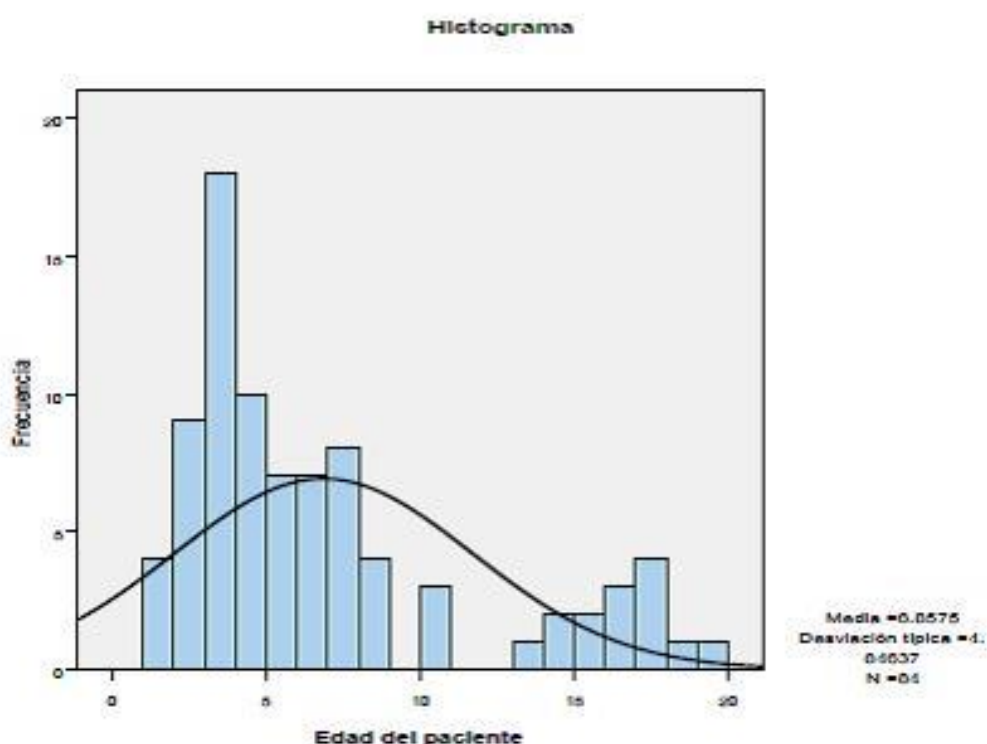


Figura 34: Histograma. Edad del paciente

5.2.1.2. Sintomatología

Todos los pacientes cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión para el estudio. En la siguiente tabla se detalla la distribución de casos en las categorías del criterio de inclusión número dos en función de la frecuencia de amigdalitis en los años previos. No se observaron diferencias en las proporciones de las tres categorías entre los grupos de tratamiento.

		GRUPO DE TRATAMIENTO					
CRITERIO DE INCLUSIÓN Nº 2		PLACEBO		LYMPHOMIOSOT		TOTAL	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
	Al menos 3 episodios de amigdalitis aguda cada año, 3 años consecutivos	19	48,7	21	46,7	40	47,6
	5 episodios por año en dos años consecutivos	9	23,1	13	28,9	22	26,2
	7 episodios en un año	11	28,2	11	24,4	22	26,2
	TOTAL	39	100	45	100	84	100

Tabla 13: Distribución de casos en las categorías del criterio de inclusión nº 2

No se observaron diferencias en la presencia de síntomas de amigdalitis presentes en la visita basal entre los pacientes de los dos grupos de tratamiento:

		GRUPO DE TRATAMIENTO					
		PLACEBO		LYMPHOMIOSOT		TOTAL	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
FIEBRE	Ausente	39	100	43	95,6	82	97,6
	Menor de 37,5°C	0	0	1	2,2	1	1,2
	Mayor o igual a 37,5°C	0	0	1	2,2	1	1,2
LINFADENOPATÍA CERVICAL	Ausente o menor de 2 cm.	39	100	45	100	84	100
	Presente mayor de 2 cm.	0	0	0	0	0	0
EXUDADO AMIGDALAR	Ausente	39	100	45	100	84	100
	Leve, no afecta la actividad cotidiana	0	0	0	0	0	0
CULTIVO POSITIVO	Ausente	39	100	45	100	84	100
	Presente	0	0	0	0	0	0

Tabla 14: Síntomas de amigdalitis presentes en la visita basal

No se observaron diferencias en la proporción de otros síntomas presentes en la visita basal entre los pacientes de los dos grupos de tratamiento, como se muestra en la siguiente tabla:

		GRUPO DE TRATAMIENTO					
		PLACEBO		LYMPHOMIOSOT		TOTAL	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
ASTENIA	no	39	100	45	100	84	100
	si	0	0	0	0	0	0
ANOREXIA	no	39	100	44	97,8	83	98,8
	si	0	0	1	2,2	1	1,2
MALESTAR	no	38	97,4	44	97,8	82	97,6
	si	1	2,6	1	2,2	2	2,4
MIALGIAS	no	39	100	44	97,8	83	98,8
	si	0	0	1	2,2	1	1,2
ESCALOFRÍOS	no	39	100	45	100	84	100
	si	0	0	0	0	0	0
SUDORACIÓN	no	39	100	45	100	84	100
	si	0	0	0	0	0	0
CEFALEA	no	39	100	45	100	84	100
	si	0	0	0	0	0	0
NÁUSEAS	no	39	100	44	97,8	83	98,8
	si	0	0	1	2,2	1	1,2
TOS	no	39	100	45	100	84	100
	si	0	0	0	0	0	0
PRODUCCIÓN DE ESPUTO	no	39	100	45	100	84	100
	si	0	0	0	0	0	0
EXUDADO CON PUS EN CRIPTAS	no	39	100	45	100	84	100
	si	0	0	0	0	0	0
PETEQUIAS	no	39	100	45	100	84	100
	si	0	0	0	0	0	0
ERITEMA	no	39	100	45	100	84	100
	si	0	0	0	0	0	0
EDEMA	no	39	100	45	100	84	100
	si	0	0	0	0	0	0
DISFAGIA	no	39	100	45	100	84	100
	si	0	0	0	0	0	0

Tabla 15: Otros síntomas presentes en la visita basal

5.2.1.3. Medicaciones concomitantes

Registraron medicaciones concomitantes 34 sujetos del estudio (40,5%), 17 en el grupo placebo (43,6%) y 17 pacientes en el grupo tratado con Lymphomyosot (37,8%).

El dato se recogió para la verificación del cumplimiento de la no utilización durante el estudio de medicaciones prohibidas descritas en el protocolo, y para el control de la aparición de amigdalitis tratadas con antibióticos durante el estudio.

Se muestra en la siguiente tabla el listado de medicaciones concomitantes que tomaron los pacientes durante el estudio. Un paciente podía tomar más de una medicación concomitante.

FÁRMACO	GRUPO DE TRATAMIENTO		
	PLACEBO	LYMPHOMIOSOT	TOTAL
	Recuento	Recuento	Recuento
ACEATRO PLUS	0	1	1
AERIUS	1	1	2
ALLEGRO	0	1	2
AMOXICILINA	2	5	7
APICOL	4	2	6
APICOL POLEN	1	1	2
APIRETAL	2	0	2
ARKOVOX	0	1	1
ARNICA	0	1	1
AUGMENTINE	1	4	5
AVAMYS	2	1	3
AZITROCIN	0	1	1
AZITROMICINA	2	0	2
AZOMIR	0	1	1
BABY	1	0	1
BUDESONIDA	1	0	1
CEFUROXIMA	0	2	2
CELESEMINE	3	4	7
CHIQUEBOOM	5	2	7
DALSY	1	6	7
DENVAR	1	2	3
DEXATAVEGYL	0	2	2
EBASTEL	1	1	2
ELUDRIL	1	0	1
ESTILSONA	0	1	1
EUPTORBIUM	0	1	1
FLIXONASE	1	1	2
FLUIDASA	1	0	1
FLUINOL	0	1	1
FLUTOX	1	1	2
FORTY KIDS	0	1	1
HIPERFORCE	0	1	1
INMUNO	0	1	1
JELLY KIDS	1	0	1
KLACID	0	2	2
MUCOSAN	1	2	3
NALEDEP	1	0	1
OSCILLOCOCINUM	1	0	1
PAIDOTERIN	1	1	2
PECTOX	1	1	2
PLUSVENT	1	0	1
POLEN	1	0	1
PROPOLVIT	0	1	1
PULMICORT	1	0	1
RINOSONE	0	1	1
SINGULAIR	1	0	1
SINOMARIN	1	0	1
SYNALAR OTICO	0	1	1
VITAMINA ROYAL	0	1	1
XAZAL	1	0	1
ZAMENE	1	1	2
ZASTEN	1	1	2
ZINNAT	2	2	4
ZITROMAX	3	2	5
ZYNNAT	1	0	1
TOTAL	75	91	166

Tabla 16: Tratamientos concomitantes

5.3. Evaluación del cumplimiento del tratamiento

Se realizó una contabilidad del fármaco sobrante, y se comprobó la correspondencia entre el producto consumido y el momento y la causa de finalización del estudio de cada paciente. No se realizó una estimación formal del cumplimiento del tratamiento.

Se muestra en la siguiente tabla una descripción de los envases no usados y parcialmente usados que devolvieron los pacientes.

GRUPO DE TRATAMIENTO		NÚMERO DE PACIENTE	TIEMPO DE SEGUIMIENTO EN MESES	CAUSA DE FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO	NÚMERO DE ENVASES NO USADOS DEVUELTOS	NÚMERO DE ENVASES USADOS DEVUELTOS
PLACEBO	1	8	12,17	Seguimiento completo de 12 meses	2	2
	2	11	11,90	Seguimiento completo de 12 meses	1	3
	3	14	14,70	Seguimiento completo de 12 meses	2	2
	4	16	12,17	Seguimiento completo de 12 meses	0	2
	5	18	3,43	Por pérdida para el seguimiento		
	6	20	4,17	Por decisión del paciente ó los padres		
	7	23	11,33	Seguimiento completo de 12 meses	1	3
	8	26	6,07	Por decisión del paciente ó los padres	1	3
	9	27	12,60	Seguimiento completo de 12 meses	2	2
	10	30	9,70	Seguimiento completo de 12 meses	0	4
	11	32	11,43	Seguimiento completo de 12 meses	2	2
	12	35	12,20	Seguimiento completo de 12 meses	2	2
	13	37	8,63	Seguimiento completo de 12 meses	0	1
	14	40	10,03	Seguimiento completo de 12 meses	1	0
	15	41	14,00	Seguimiento completo de 12 meses	1	2
	16	45	11,60	Seguimiento completo de 12 meses	1	1
	17	48	13,03	Seguimiento completo de 12 meses	2	2
	18	55	12,10	Seguimiento completo de 12 meses	0	4
	19	56	2,60	No respuesta terapéutica		
	20	59	10,13	Seguimiento completo de 12 meses	2	2
	21	61	12,30	Seguimiento completo de 12 meses		
	22	65	12,27	Seguimiento completo de 12 meses	0	3
	23	75	9,70	Seguimiento completo de 12 meses	0	4
	24	80	12,23	Seguimiento completo de 12 meses	1	3
	25	81	10,50	Seguimiento completo de 12 meses	2	2
	26	84	13,30	Seguimiento completo de 12 meses	3	0
	27	89	12,27	Seguimiento completo de 12 meses	0	3
	28	90	13,07	Seguimiento completo de 12 meses	0	3
	29	91	16,30	Seguimiento completo de 12 meses	0	4
	30	93	2,57	No respuesta terapéutica	3	1
	31	95	4,73	No respuesta terapéutica		
	32	101	1,57	Por pérdida para el seguimiento		

33	102	12,60	Seguimiento completo de 12 meses	2	2
34	104	12,10	Seguimiento completo de 12 meses		
35	109	18,90	Seguimiento completo de 12 meses	2	0
36	110	12,17	Seguimiento completo de 12 meses	0	2
37	114	13,07	Seguimiento completo de 12 meses		
38	115	6,53	Por pérdida para el seguimiento	0	1
39	133	11,20	Seguimiento completo de 12 meses	2	2
Total N	39	39		39	31

LYMPHOMIOSOT	1	7	12,17	Seguimiento completo de 12 meses	0	3
	2	12	11,90	Seguimiento completo de 12 meses	2	2
	3	15	8,67	Seguimiento completo de 12 meses	0	1
	4	17	16,33	Seguimiento completo de 12 meses	0	3
	5	19	6,63	No respuesta terapéutica	1	3
	6	22	13,17	Seguimiento completo de 12 meses		
	7	24	7,23	Por pérdida para el seguimiento	1	3
	8	25	12,37	Seguimiento completo de 12 meses	2	1
	9	28	12,60	Seguimiento completo de 12 meses	2	1
	10	29	12,17	Seguimiento completo de 12 meses		
	11	31	12,20	Seguimiento completo de 12 meses		
	12	33	6,73	No respuesta terapéutica	2	2
	13	34	10,70	Seguimiento completo de 12 meses	0	4
	14	38	9,10	Seguimiento completo de 12 meses	0	4
	15	39	12,60	Seguimiento completo de 12 meses		
	16	42	12,17	Seguimiento completo de 12 meses	0	1
	17	46	14,90	Seguimiento completo de 12 meses		
	18	47	13,47	Seguimiento completo de 12 meses		
	19	49	7,63	No respuesta terapéutica		
	20	53	12,17	Seguimiento completo de 12 meses		
	21	57	11,40	Seguimiento completo de 12 meses		
	22	58	11,07	Seguimiento completo de 12 meses		
	23	60	10,93	Seguimiento completo de 12 meses	1	3
	24	64	11,90	Seguimiento completo de 12 meses	3	0
	25	73	18,43	Seguimiento completo de 12 meses	2	2
	26	76	11,80	Seguimiento completo de 12 meses	1	3
	27	78	12,73	Seguimiento completo de 12 meses		
	28	79	12,17	Seguimiento completo de 12 meses		
	29	82	12,17	Seguimiento completo de 12 meses		
	30	85	16,33	Seguimiento completo de 12 meses		
	31	86	9,63	Seguimiento completo de 12 meses	1	3
	32	87	12,17	Seguimiento completo de 12 meses		
	33	92	13,00	Seguimiento completo de 12 meses		
	34	94	13,07	Seguimiento completo de 12 meses	2	2
	35	96	12,17	Seguimiento completo de 12 meses		
	36	97	17,30	Seguimiento completo de 12 meses		
	37	99	17,27	Seguimiento completo de 12 meses	1	3
	38	100	9,33	Seguimiento completo de 12 meses	1	3
	39	103	12,17	Seguimiento completo de 12 meses		
	40	107	5,30	Por pérdida para el seguimiento		
	41	108	4,10	No respuesta terapéutica		
	42	112	9,10	No respuesta terapéutica		
	43	113	12,17	Seguimiento completo de 12 meses		
	44	135	9,80	Seguimiento completo de 12 meses		
	45	138	10,97	Seguimiento completo de 12 meses	0	1
Total N		45	45		21	21
TOTAL		84	84	84	52	52

Tabla 17: Resumen del cumplimiento del tratamiento

5.4. Evaluación de la eficacia

5.4.1. Objetivo principal de eficacia

El objetivo principal de este estudio era evaluar la eficacia de Lymphomyosot en la reducción de la incidencia de amigdalectomía, en pacientes con amigdalitis recurrente candidatos a cirugía en el momento de su selección.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de casos que fueron operados entre los dos grupos de tratamiento ($p=0,404$). El 10,7% de los pacientes ($n=9$) fueron operados durante el estudio, tres pacientes en el grupo placebo (7,7%, $n=3$) y seis pacientes en el grupo Lymphomyosot (13,3%, $n=6$).

		GRUPO DE TRATAMIENTO					
		PLACEBO		LYMPHOMIOSOT		TOTAL	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
PACIENTES OPERADOS DE AMIGDALECTOMÍA	NO	36	92,3%	39	86,7%	75	89,3%
	SI	3	7,7%	6	13,3%	9	10,7%
	TOTAL	39	100%	45	100%	84	100%

Tabla 18: Pacientes operados de amigdalectomía

Recordemos que, en la hipótesis del estudio (apartado 3.1.), el 100% de los pacientes eran candidatos reales a la amigdalectomía y se estimó una proporción de cirugías en el grupo placebo del 80%, esperándose que, en el grupo tratado con Lymphomyosot, esta proporción fuera al menos un 30% menor, es decir del 50% de los casos, lo que significaría reducir al 50% la proporción de pacientes operados en el grupo que recibió tratamiento activo.

Sin embargo, la incidencia de sujetos operados resultó muy inferior a la proporción esperada con la que se realizó el cálculo de la muestra, porque el criterio para incluir al paciente en el estudio era que fuera candidato a cirugía.

Asimismo, en el protocolo del estudio (apartado 4.2.4.1) se estableció la consideración de una cirugía electiva si, durante el seguimiento, se cumplía alguno de los criterios siguientes:

- Aparición de un nuevo episodio de amigdalitis, según los criterios definidos en el estudio.
- Síntomas clínicos diferentes a los descritos en la definición de amigdalitis que, por su intensidad, sean sugerentes de episodio infeccioso bacteriano o no bacteriano.
- Infección respiratoria intercurrente, según se define en el estudio.
- La indicación de amigdalectomía es en ese momento absoluta.
- Por decisión de los padres.

Siguiendo estos criterios, se realizó una selección de pacientes que, o bien fueron operados, o bien tuvieron un nuevo episodio de amigdalitis durante el estudio, y se analizó por grupo de tratamiento. El grupo de pacientes se denominó como “candidatos a cirugía y sujetos operados”.

No se observaron diferencias en la proporción de pacientes candidatos a cirugía u operados entre los dos grupos de tratamiento ($p=0,243$). El 65,5% de los pacientes totales cumplían el criterio para ser operados. El 59% de los sujetos tratados con placebo ($n=23$) cumplían criterios, y el 71,1% ($n=32$) de los pacientes incluidos en el grupo Lymphomyosot cumplían criterios para amigdalectomía por tener recurrencia de la amigdalitis o fueron operados durante el estudio.

		GRUPO DE TRATAMIENTO					
		PLACEBO		LYMPHOMIOSOT		TOTAL	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
PACIENTES QUE FUERON OPERADOS DE AMIGDALECTOMÍA O TUVIERON RECURRENCIA DE LA AMIGDALITIS	NO	16	41,0%	13	28,9%	29	34,5%
	SI	23	59,0%	32	71,1%	55	65,5%
	TOTAL	39	100%	45	100%	84	100%

Tabla 19: Pacientes que fueron operados de amigdalectomía ó que tuvieron recurrencia de la amigdalitis

Siendo la proporción de pacientes candidatos a cirugía del 100%, se consiguió durante el estudio una reducción del 28,9% de sujetos en el grupo tratado con Lymphomiosot que no precisaron cirugía. En el grupo placebo, la reducción fue del 41% y del grupo total de pacientes del estudio fue del 34,5%.

5.4.2. Objetivo secundario de eficacia

Como objetivos secundarios se determinaron los siguientes (apartado 3.2.2.):

- Evaluar el efecto de Lymphomyosot en el tiempo hasta la amigdalectomía. Este objetivo secundario del cálculo del tiempo hasta la cirugía se analizaría solamente si el parámetro principal alcanzaba significación estadística.
- Evaluar el efecto de Lymphomyosot en la recurrencia de amigdalitis.
- Evaluar el efecto de Lymphomyosot sobre el número de episodios de amigdalitis.
- Evaluar la seguridad y tolerabilidad de Lymphomyosot en esta población de pacientes

5.4.2.1. Evaluar el efecto del Lymphomiosot en el tiempo hasta la amigdalectomía

El objetivo secundario de eficacia evaluó el tiempo hasta la amigdalectomía o hasta la primera amigdalitis que clasifica al paciente como candidato a cirugía. Su análisis sólo estaba indicado en el caso de que el parámetro principal de eficacia alcanzase significación estadística, por ello se considera este análisis meramente descriptivo y exploratorio.

Se analizó el tiempo hasta la amigdalectomía y, por otro lado, el tiempo hasta que el paciente, o bien fuera operado o bien sufriera un episodio de amigdalitis que le hiciera candidato a cirugía, lo que ocurriera primero.

- Tiempo hasta la amigdalectomía: Se observaron un total de 9 eventos, 3 en el grupo placebo y 6 en el grupo Lymphomyosot.

GRUPO DE TRATAMIENTO	Nº total	Nº de eventos	CENSURADO	
			Nº	porcentaje
PLACEBO	39	3	36	92,3%
LYMPHOMIOSOT	45	6	39	86,7%
GLOBAL	84	9	75	89,3%

Tabla 20: Número de eventos en el tiempo hasta la amigdalectomía

En la siguiente tabla se muestran las medias y medianas de supervivencia para cada grupo de tratamiento y para el grupo total.

GRUPO DE TRATAMIENTO	MEDIA (A)					MEDIANA		
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
PLACEBO	617,164	23,431	571,238	663,089	645,000	,000		
LYMPHOMIOSOT	500,280	19,881	461,314	539,247				
GLOBAL	591,472	19,400	553,448	629,445	645,000	,000		

(a) La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Tabla 21: Medias y medianas del tiempo de supervivencia en el tiempo hasta la amigdalectomía

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las curvas de supervivencia de los dos grupos de tratamiento ($p=0,304$).

	CHI-CUADRADO	GL	SIG
LOG RANK (MANTEL-COX)	1,057	1	,304
BRESLOW (GENERALIZED WILCOXON)	,462	1	,497
TARONE-WARE	,696	1	,404

Tabla 22: Comparaciones globales en el tiempo hasta la amigdalectomía

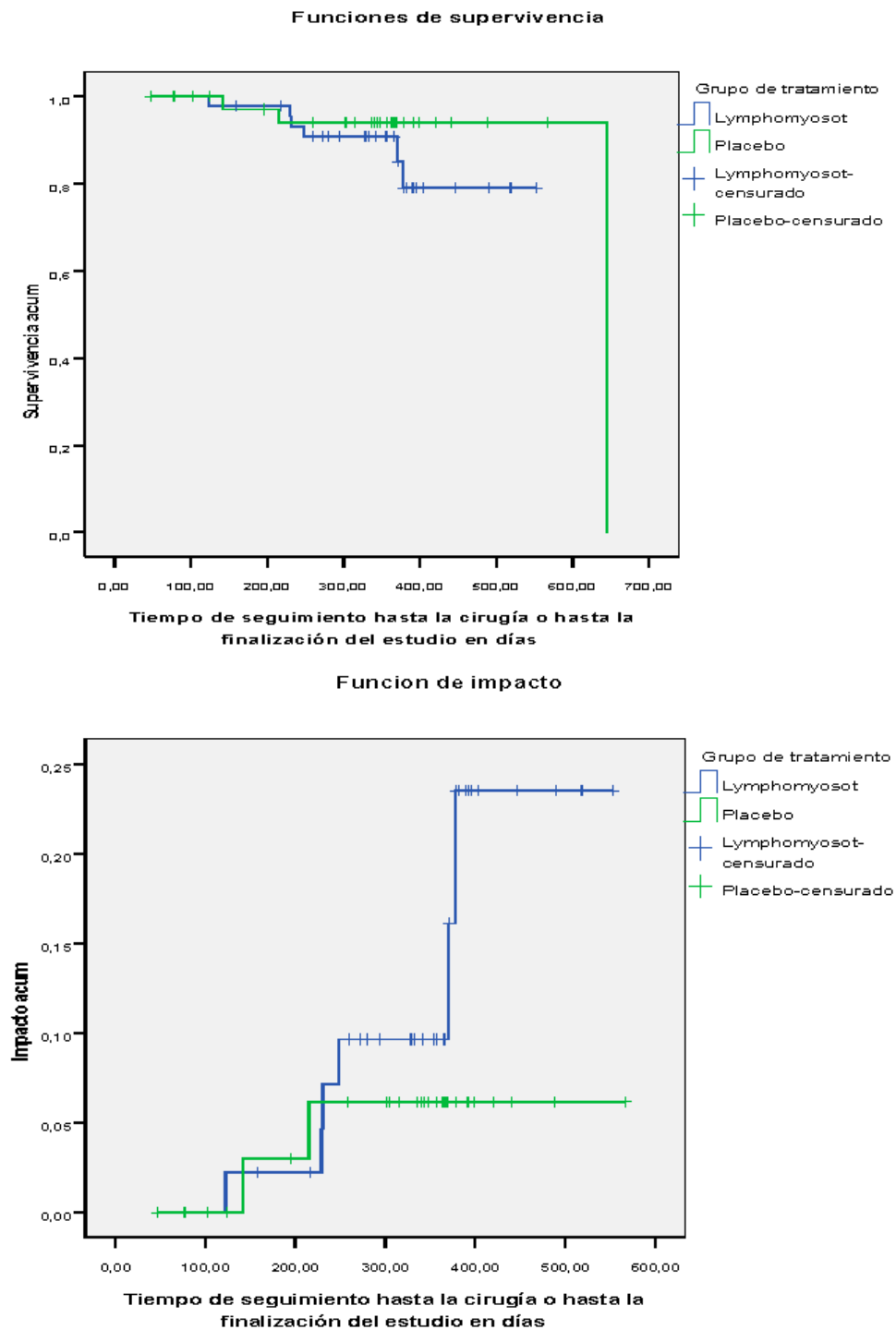


Figura 35: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de grupo de tratamiento. Tiempo de seguimiento hasta la cirugía o hasta la finalización del estudio en días

- Tiempo hasta la primera amigdalitis o la amigdalectomía, lo que ocurriese primero: Se observaron 55 eventos, 23 en el grupo placebo, y 32 en el grupo Lymphomyosot.

GRUPO DE TRATAMIENTO	Nº total	Nº de eventos	CENSURADO	
			Nº	porcentaje
PLACEBO	39	23	16	41,0%
LYMPHOMIOSOT	45	32	13	28,9%
GLOBAL	84	55	29	34,5%

Tabla 23: Número de eventos en el tiempo hasta la primera amigdalitis o la amigdalectomía

En la siguiente tabla se muestran las medias y medianas de supervivencia para cada grupo de tratamiento y para el grupo total.

			MEDIA(A)		MEDIANA			
			Intervalo de confianza al 95%		Intervalo de confianza al 95%			
GRUPO DE TRATAMIENTO	Estimación	Error típico	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Error típico	Límite inferior	Límite superior
PLACEBO	275,369	38,371	200,162	350,576	219,000	44,835	131,123	306,877
LYMPHOMIOSOT	229,372	31,700	167,243	291,506	217,000	76,289	67,473	366,527
GLOBAL	250,195	25,046	201,104	299,286	219,000	40,472	139,676	298,324

(a) La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Tabla 24: Medias y medianas del tiempo de supervivencia

No se observan diferencias estadísticamente significativas en las curvas de supervivencia de ambos grupos de tratamiento ($p=0,482$).

	CHI-CUADRADO	GL	SIG
LOG RANK (MANTEL-COX)	,494	1	,482
BRESLOW (GENERALIZED WILCOXON)	,262	1	,609
TARONE-WARE	,333	1	,564

Tabla 25: Comparaciones globales en el tiempo hasta la primera amigdalitis o la amigdalectomía

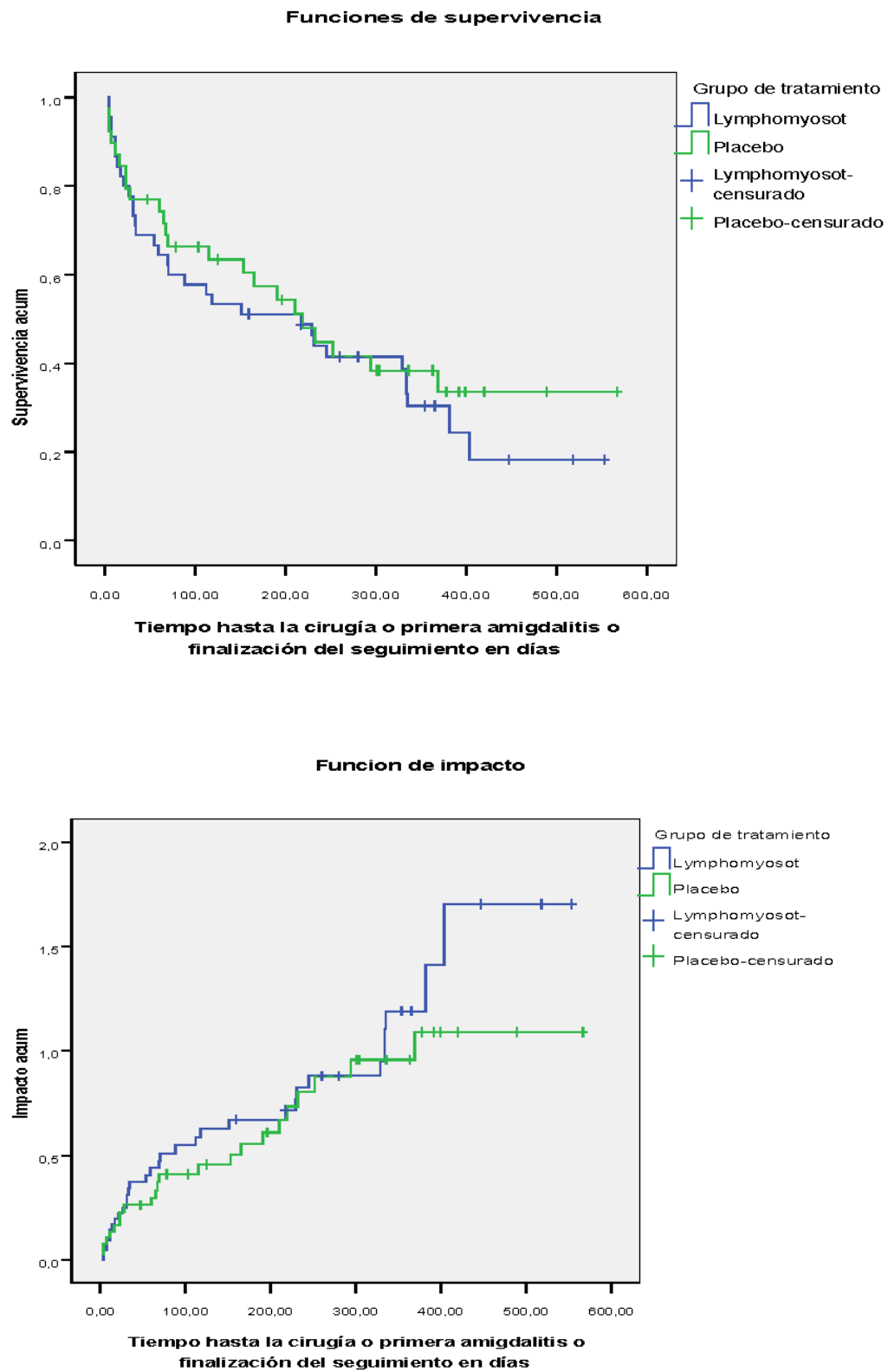


Figura 36: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de grupo de tratamiento. Tiempo hasta la cirugía o primera amigdalitis o finalización del seguimiento en días.

5.4.2.2. Evaluar el efecto del Lymphomiosot en la recurrencia de la amigdalitis

No se observaron diferencias entre los dos grupos de tratamiento en la recurrencia de amigdalitis durante el período de seguimiento ($p=0,466$). El 63,1% de los pacientes presentaron al menos un episodio de amigdalitis durante su seguimiento ($n=53$).

		GRUPO DE TRATAMIENTO					
		PLACEBO		LYMPHOMIOSOT		TOTAL	
		Recuento	% del N válido de columna	Recuento	% del N válido de columna	Recuento	% del N válido de columna
PRESENCIA DE EPISODIOS DE AMIGDALITIS	NO	16	41,0%	15	33,3%	31	36,9%
	SI	23	59,0%	30	66,7%	53	63,1%
	TOTAL	39	100,0%	45	100,0%	84	100,0%

Tabla 26: Episodios de amigdalitis

5.4.2.3. Evaluar el efecto del Lymphomiosot sobre el número de episodios de amigdalitis

Se evaluó el número de episodios de amigdalitis antes de los 6 meses, entre los 6 y los 12 meses de seguimiento, y el número total de amigdalitis observadas durante el seguimiento.

No se observaron diferencias significativas en el número de amigdalitis en los primeros seis meses de seguimiento entre los dos grupos del estudio ($p=0,294$).

	GRUPO DE TRATAMIENTO	N	MEDIA	DESVIACIÓN TÍPICA	ERROR TÍP. DE LA MEDIA
NÚMERO DE AMIGDALITIS ANTES DE LOS 6 MESES DE SEGUIMIENTO	Placebo	39	,77	1,307	,209
	Lymphomiosot	45	1,11	1,613	,240

Tabla 27: Estadísticas del número de amigdalitis antes de los 6 meses de seguimiento

		PRUEBA DE LEVENE PARA LA IGUALDAD DE VARIANZAS				PRUEBA T PARA LA IGUALDAD DE MEDIAS					
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% intervalo de confianza para la diferencia		
									inferior	superior	
NÚMERO DE AMIGDALITIS ANTES DE LOS 6 MESES DE SEGUIMIENTO	Se han asumido varianzas iguales	1,57 4	,213	-1,057	82	,294	-,342	,324	-,986	,302	
	No se han asumido varianzas iguales			-1,073	81,658	,287	-,342	,319	-,976	,292	

Tabla 28: Prueba de muestras independientes sobre el número de amigdalitis antes de los 6 meses de seguimiento

No se observaron diferencias significativas en el número de amigdalitis entre el mes 6 y mes 12 de seguimiento entre los dos grupos del estudio ($p=0,407$).

	GRUPO DE TRATAMIENTO	N	MEDIA	DESVIACIÓN TÍPICA	ERROR TÍP. DE LA MEDIA
NÚMERO DE AMIGDALITIS ENTRE LOS 6 Y LOS 12 MESES DE SEGUIMIENTO	Placebo	39	,44	,788	,126
	Lymphomiosot	45	,60	,986	,147

Tabla 29: Estadísticas del número de amigdalitis entre los 6 y los 12 meses de seguimiento

		PRUEBA DE LEVENE PARA LA IGUALDAD DE VARIANZAS				PRUEBA T PARA LA IGUALDAD DE MEDIAS					
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% intervalo de confianza para la diferencia		
									inferior	superior	
NÚMERO DE AMIGDALITIS ENTRE LOS 6 Y LOS 12 MESES DE SEGUIMIENTO	Se han asumido varianzas iguales	2,8 28	,096	-,834	82	,407	-,164	,197	-,556	,228	
	No se han asumido varianzas iguales			-,847	81,493	,399	-,164	,194	-,550	,221	

Tabla 30: Prueba de muestras independientes sobre el número de amigdalitis entre los 6 y los 12 meses de seguimiento

No se observaron diferencias significativas en el número de amigdalitis en el total del seguimiento entre los dos grupos del estudio ($p=0,212$).

	GRUPO DE TRATAMIENTO	N	MEDIA	DESVIACIÓN TÍPICA	ERROR TÍP. DE LA MEDIA
NÚMERO TOTAL DE AMIGDALITIS EN EL PERÍODO DE SEGUIMIENTO	Placebo	39	1,21	1,625	,260
	Lymphomiosot	45	1,71	2,007	,299

Tabla 31: Estadísticas del número total de amigdalitis en el período de seguimiento

		PRUEBA DE LEVENE PARA LA IGUALDAD DE VARIANZAS ¹³⁵				PRUEBA T PARA LA IGUALDAD DE MEDIAS			
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% intervalo de confianza para la diferencia
									inferior superior
NÚMERO TOTAL DE AMIGDALITIS EN EL PERÍODO DE SEGUIMIENTO	Se han asumido varianzas iguales	1,845	,178	-1,257	82	,212	-,506	,403	-1,307 ,295
	No se han asumido varianzas iguales			-1,276	81,648	,206	-,506	,397	-1,295 ,283

Tabla 32: Prueba de muestras independientes sobre el número total de amigdalitis en el período de seguimiento

En la siguiente gráfica se muestra el número medio de episodios de amigdalitis en cada período de observación, entre la visita basal y el mes 6, cuando se está administrando el tratamiento del estudio, entre el mes 6 y los 12 meses, cuando se observa al paciente, y en la duración total del estudio. Se observa un número menor de episodios en el segundo período del estudio en los dos grupos de tratamiento, pero no alcanzó significación estadística.

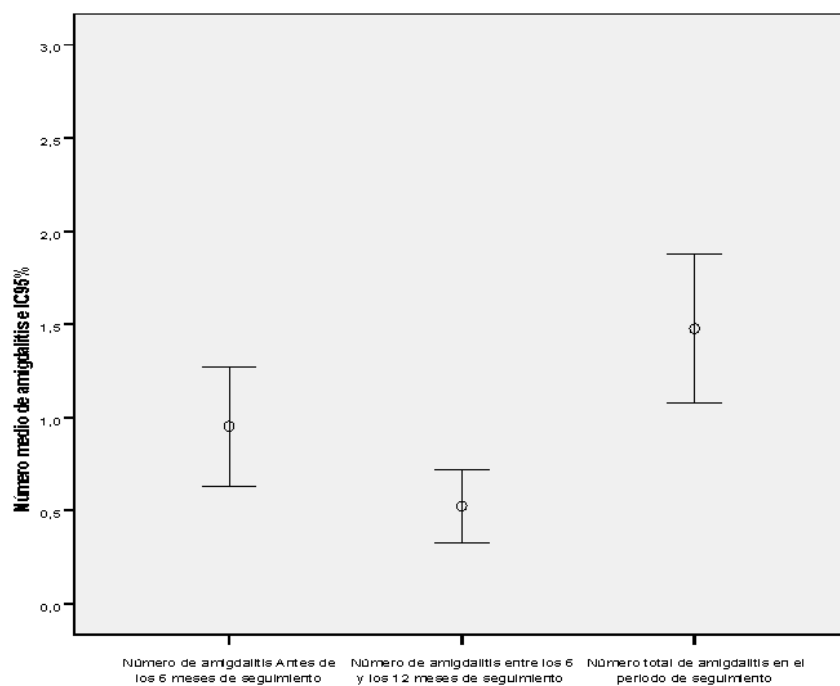
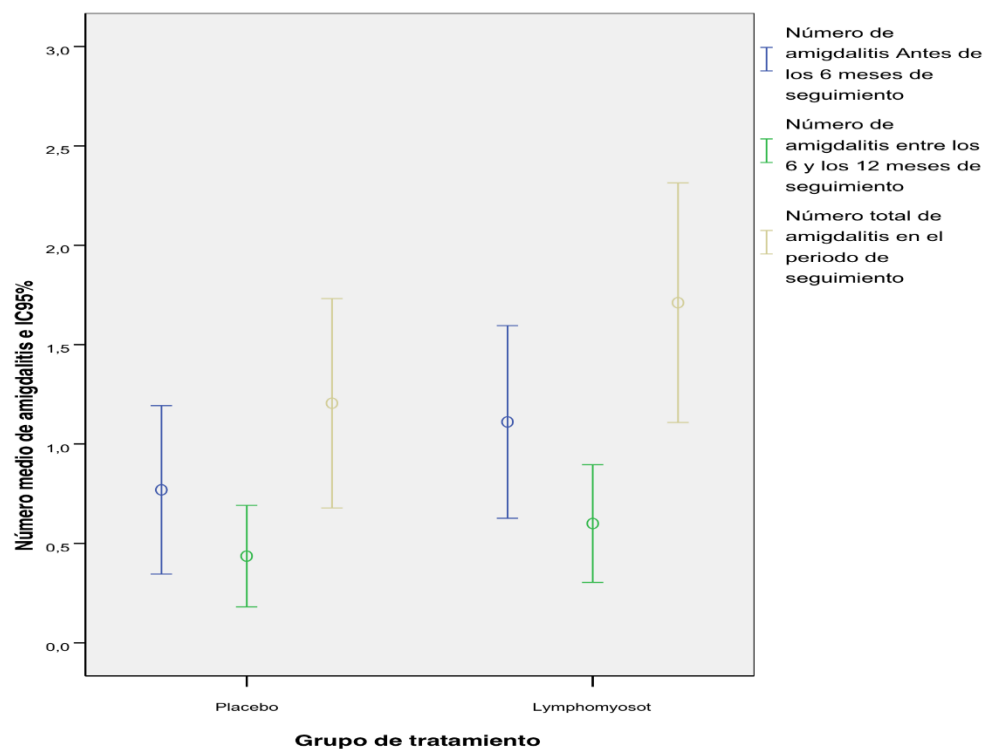
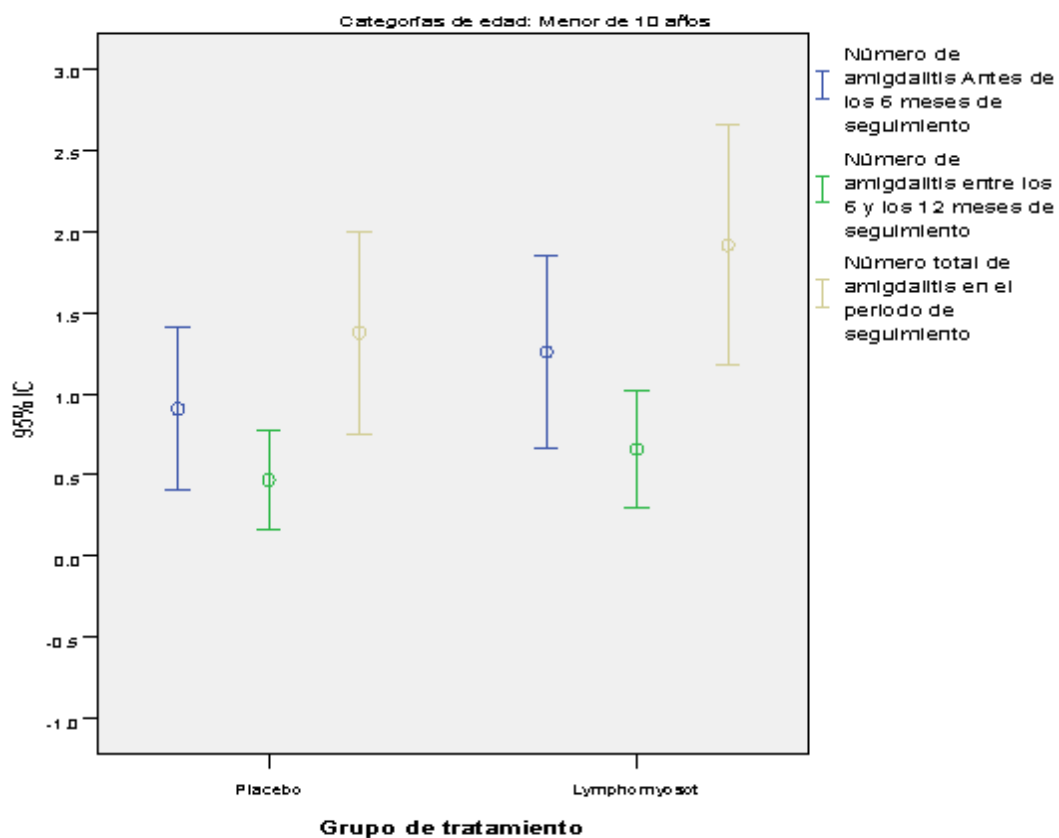


Figura 37: Gráficas donde se muestra el número medio de episodios de amigdalitis en cada período de observación

Se analizó esta variable por grupos de edad: menores de 10 años y mayores de 10 años, ya que el comportamiento clínico podría diferir. No se observaron diferencias estadísticamente significativas, sin embargo, el comportamiento de la enfermedad pareció distinto en los menores de 10 años respecto a los mayores de 10 años, observándose que, en los mayores de 10 años, el número de episodios de amigdalitis aumentaba de forma no significativa en el segundo período de seguimiento en el estudio.

No se observaron diferencias entre los dos grupos en las variables principales y secundarias de eficacia.



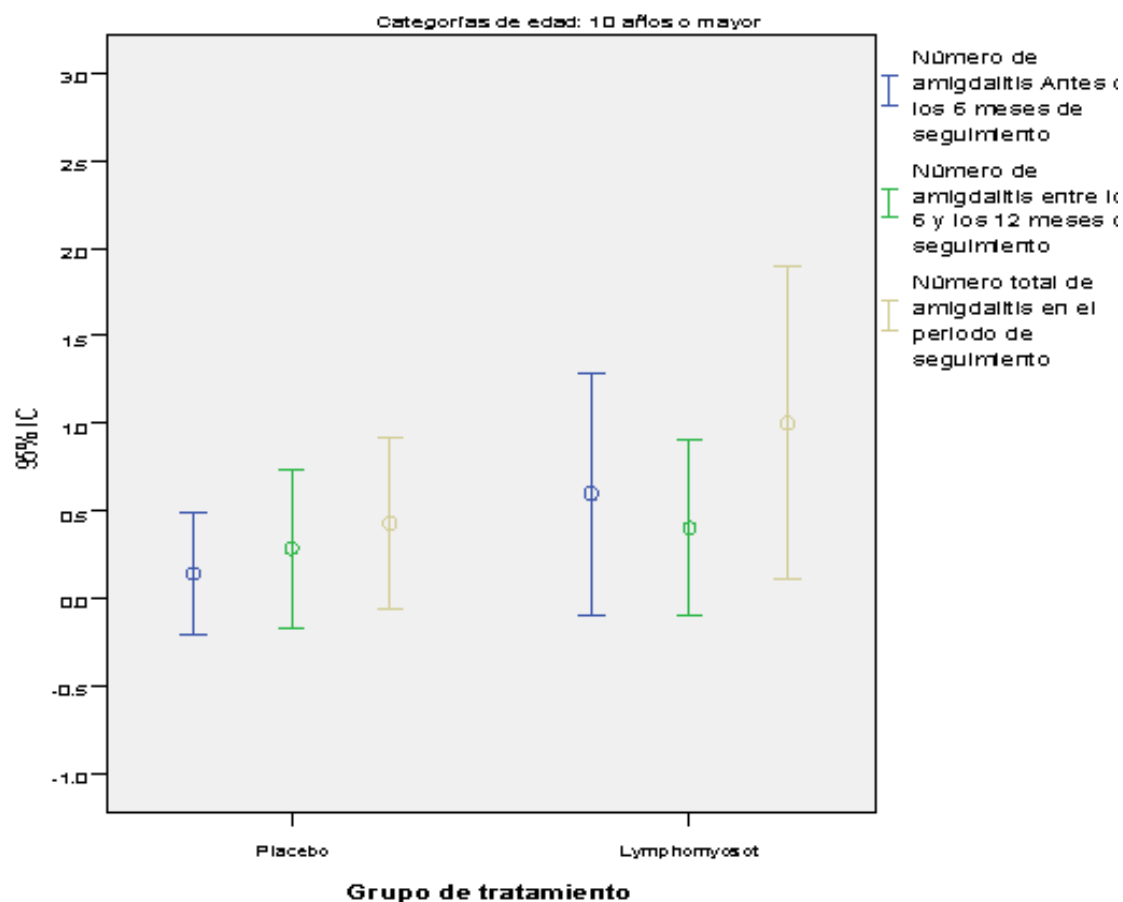


Figura 38: Gráficas donde se muestra el número medio de episodios de amigdalitis en cada período de observación por grupos de edad

5.4.2.4. Calidad de vida relacionada con la salud

El análisis exploratorio de la evolución de la calidad de vida en los niños del estudio se aplicó solamente a aquellos casos en los que se obtuvo la valoración en los tres momentos de seguimiento. Sumó un total de 23 casos, 10 en el grupo placebo y 13 en el grupo Lymphomyosot. Debido al escaso número de pacientes no se pudo realizar una diferenciación por grupos de edad ni por alcanzar el evento de amigdalectomía, variable principal del estudio, ni fue aplicable un análisis por intención de tratar.

GRUPO DE TRATAMIENTO	Visitas	EVA media	Error típico	INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%)	
				Límite inferior	Límite superior
PLACEBO	Basal	57,700	9,776	37,370	78,030
	Mes 6	74,100	8,207	57,032	91,168
	Mes 12	93,200	6,058	80,602	105,798
LYMPHOMIOSOT	Basal	42,692	8,574	24,862	60,523
	Mes 6	63,308	7,198	48,338	78,277
	Mes 12	69,538	5,313	58,489	80,588

Tabla 33: Calidad de vida medida durante las visitas

La evolución de la puntuación de la EVA en el grupo placebo mostró diferencias estadísticamente significativas entre la puntuación de la visita basal y la de la visita a los 12 meses ($p=0,033$). No se observó mejoría en las puntuaciones basal y 6 meses ni entre los 6 y 12 meses.

No se observaron mejorías que alcanzasen significación estadística en la evolución de la puntuación de la EVA en los tres momentos de seguimiento en el grupo que fue tratado con Lymphomyosot.

GRUPO DE TRATAMIENTO	(I) Visita	(J) Visita	Diferencia entre medias EVA (I-J)	Error típ.	Significación (a)	INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%	
						Límite inferior	Límite superior
PLACEBO	Basal	Mes 6	-16,400	13,990	,763	-52,794	19,994
		Mes 12	-35,500*	12,731	,033	-68,617	-2,383
	Mes 6	Basal	16,400	13,990	,763	-19,994	52,794
		Mes 12	-19,100	8,768	,123	-41,909	3,709
	Mes 12	Basal	35,500*	12,731	,033	2,383	68,617
		Mes 6	19,100	8,768	,123	-3,709	41,909
LYMPHOMIOSOT	Basal	Mes 6	-20,615	12,270	,323	-52,535	11,304
		Mes 12	-26,846	11,165	,077	-55,891	2,199
	Mes 6	Basal	20,615	12,270	,323	-11,304	52,535
		Mes 12	-6,231	7,690	1,000	-26,236	13,774
	Mes 12	Basal	26,846	11,165	,077	-2,199	55,891
		Mes 6	6,231	7,690	1,000	-13,774	26,236

Basadas en las medias marginales estimadas.

* La diferencia de las medias es significativa al nivel ,05.

(a) Ajuste para comparaciones múltiples: Bonferroni.

Tabla 34: Medida: Visitas. Comparación por pares

Aunque, durante las tres visitas, se observó que el grupo tratado con placebo tenía desde la visita basal mejores puntuaciones en la escala EVA, sólo se observaron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación de la EVA en el mes 12, entre los dos grupos de tratamiento, resultando la puntuación significativamente mayor en el grupo placebo ($p=0,008$).

VISITAS	Grupo de tratamiento	Grupo de tratamiento	Diferencia entre medias EVA (I-J)	Error típ.	Significación (a)	INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%	
						Límite inferior	Límite superior
BASAL	Placebo	Lymphomiosot	15,008	13,003	,261	-	42,049
	Lymphomiosot	Placebo	-15,008	13,003	,261	12,304	12,034
MES 6	Placebo	Lymphomiosot	10,792	10,917	,334	-	33,495
	Lymphomiosot	Placebo	-10,792	10,917	,334	11,910	11,910
MES 12	Placebo	Lymphomiosot	23,662*	8,058	,008	6,904	40,419
	Lymphomiosot	Placebo	-23,662*	8,058	,008	-	-6,904

Basadas en las medias marginales estimadas.

* La diferencia de las medias es significativa al nivel ,05.

(a) Ajuste para comparaciones múltiples: Bonferroni¹³⁶.

Tabla 35: Medida: Visitas. Comparación por pares (II)

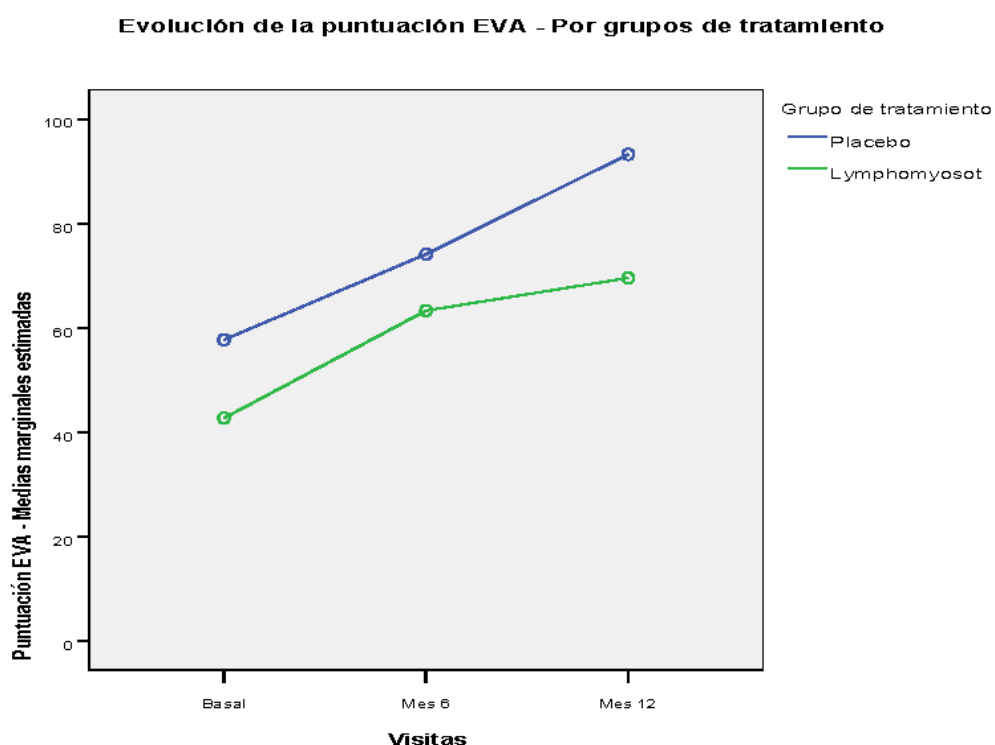


Figura 39: Evolución de la puntuación EVA por grupos de tratamiento

En el grupo total de pacientes se observó una mejoría en la valoración de la calidad de vida por los pacientes del estudio, desde la visita basal a la finalización del seguimiento a los 12 meses ($p=0,004$), con una diferencia de 31,2 puntos (IC95% 9,2-53,2) en la puntuación de la escala de calidad de vida.

VISITAS	EVA media	Error típico	INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%)	
			Límite inferior	Límite superior
BASAL	50,196	6,502	36,676	63,717
MES 6	68,704	5,458	57,353	80,055
MES 12	81,369	4,029	72,991	89,748

Tabla 36: Estimaciones EVA media

(I)VISITAS	(J)Visitas	Diferencia entre medias EVA (I-J)	Error típ.	Significación (a)	INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%	
					Límite inferior	Límite superior
BASAL	Mes 6	-18,508	9,304	,180	-42,712	5,697
	Mes 12	-31,173*	8,467	,004	-53,198	-9,148
MES 6	Basal	18,508	9,304	,180	-5,697	42,712
	Mes 12	-12,665	5,831	,124	-27,835	2,504
MES 12	Basal	31,173*	8,467	,004	9,148	53,198
	Mes 6	12,665	5,831	,124	-2,504	27,835

Basadas en las medias marginales estimadas.

* La diferencia de las medias es significativa al nivel ,05.

(a) Ajuste para comparaciones múltiples: Bonferroni.

Tabla 37: Medida visitas. Comparación por pares (III)

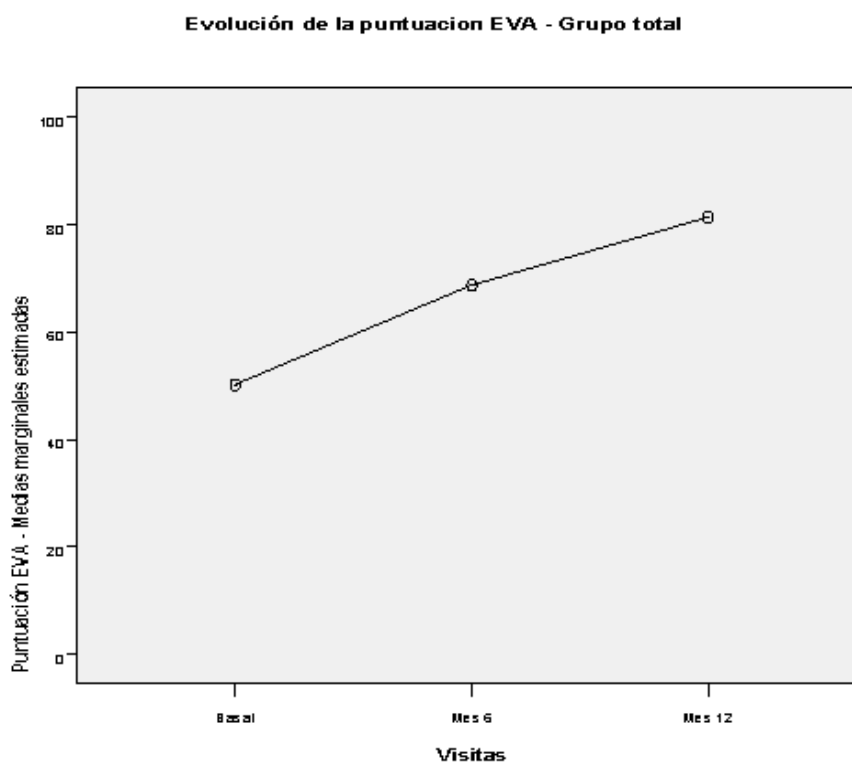


Figura 40: Evolución de la puntuación EVA en el grupo total

Debido a que hubo muchos casos en los que la valoración de la calidad de vida no se determinó en las visitas de seguimiento, y con el objetivo de conseguir un mayor número de casos en este análisis, se seleccionaron los pacientes que

disponían de una determinación de la calidad de vida en la visita basal y también a los 12 meses de seguimiento, aunque no se hubiera determinado en el mes 6 de seguimiento.

El análisis se realizó con un total de 25 pacientes, 11 en el grupo placebo y 14 en el grupo tratado con Lymphomyosot.

Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la puntuación de la escala EVA en el Mes 12 entre los dos grupos de tratamiento ($p=0,003$).

GRUPO DE TRATAMIENTO	Visitas	EVA media	Error típico	INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%)	
				Límite inferior	Límite superior
PLACEBO	Basal	57,000	9,136	38,102	75,898
	Mes 12	93,364	5,803	81,359	105,368
LYMPHOMIOSOT	Basal	40,357	8,098	23,605	57,109
	Mes 12	67,429	5,144	56,788	78,070

Tabla 38: Estimaciones diferencias EVA media en el mes 12

VISITAS	(I)Grupo de tratamiento	(J)Grupo de tratamiento	Diferencia entre medias EVA (I-J)	Error típ.	Significación (a)	INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%	
						Límite inferior	Límite superior
BASAL	Placebo	Lymphomiosot	16,643	12,208	,186	-8,611	41,897
	Lymphomiosot	Placebo	-16,643	12,208	,186	-41,897	8,611
MES 12	Placebo	Lymphomiosot	25,935*	7,755	,003	9,893	41,977
	Lymphomiosot	Placebo	-25,935*	7,755	,003	-41,977	-9,893

Basadas en las medias marginales estimadas.

** La diferencia de las medias es significativa al nivel ,05.*

(a) Ajuste para comparaciones múltiples: Bonferroni.

Tabla 39: Medida visitas. Comparación por pares (IV)

En los dos grupos de pacientes las puntuaciones de la EVA en el mes 12 resultaron significativamente mejores que las puntuaciones determinadas en la

visita basal, de 36,4 puntos (IC95% 12,3-60,4) en el grupo placebo ($p=0,005$), y de 27,1 puntos (IC95% 5,8-48,4) en el grupo tratado con Lymphomyosot ($p=0,015$).

GRUPO DE TRATAMIENTO	(I)Visitas	(J) Visitas	Diferencia entre medias EVA (I-J)	Error típ.	Significación (a)	INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%	
						Límite inferior	Límite superior
PLACEBO	Basal	Mes 12	-36,364*	11,614	,005	-60,389	-12,338
	Mes 12	Basal	36,364*	11,614	,005	12,338	60,389
LYMPHOMIOSOT	Basal	Mes 12	-27,071*	10,295	,015	-48,368	-5,775
	Mes 12	Basal	27,071*	10,295	,015	5,775	48,368

Basadas en las medias marginales estimadas.

* La diferencia de las medias es significativa al nivel ,05.

(a) Ajuste para comparaciones múltiples: Bonferroni.

Tabla 40: Medida visitas. Comparación por pares (V)

Evolución de la puntuación EVA - Por grupo de tratamiento

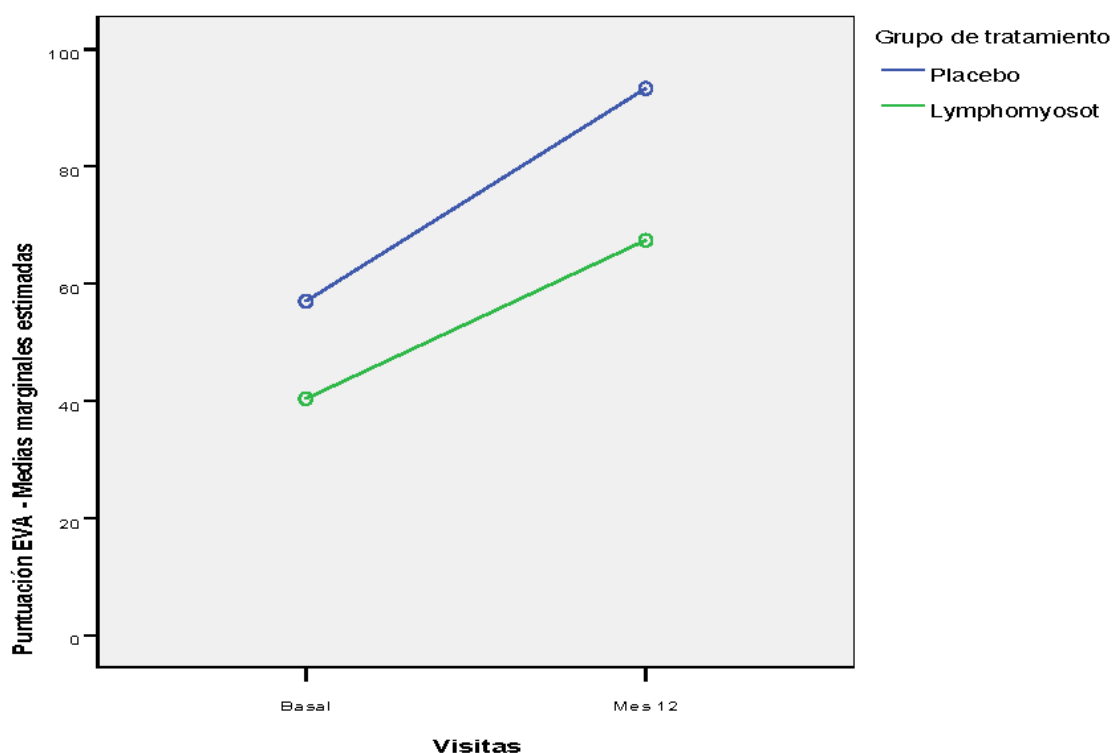


Figura 41: Evolución de la puntuación EVA por grupos de tratamiento entre la visita basal y el mes 12

En el grupo total se observó una mejoría de la puntuación EVA desde la visita basal ($p < 0,0001$), de un total de 31,7 puntos (IC95% 15,7, 47,8).

VISITAS	EVA media	Error típico	INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%)	
			Límite inferior	Límite superior
BASAL	48,679	6,104	36,052	61,306
MES 12	80,396	3,877	72,375	88,417

Tabla 41: Estimaciones mejoría EVA media total

(I) VISITAS	(J) Visitas	Diferencia entre medias EVA (I-J)	Error típ.	Significación (a)	INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%	
					Límite inferior	Límite superior
BASAL	Mes 12	-31,718*	7,760	,000	-47,770	-15,665
MES 12	Basal	31,718*	7,760	,000	15,665	47,770

Basadas en las medias marginales estimadas.

** La diferencia de las medias es significativa al nivel ,05.*

(a) Ajuste para comparaciones múltiples: Bonferroni.

Tabla 42: Medida visitas. Comparación por pares visita basal/mes 12

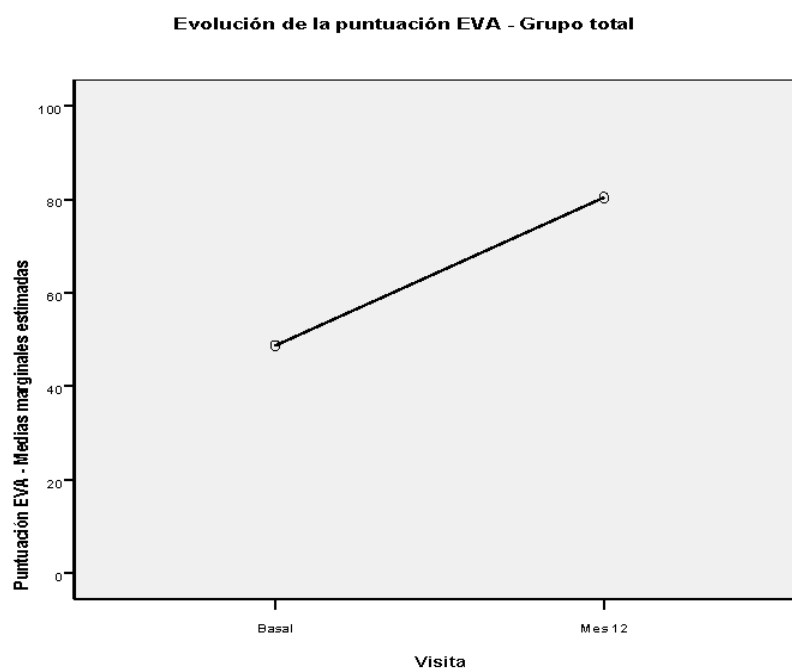


Figura 42: Evolución de la puntuación EVA en el grupo total entre la visita basal y el mes 12

5.5. Evaluación de la seguridad

5.5.1. Acontecimientos adversos

Doce pacientes presentaron algún acontecimiento adverso durante su seguimiento (14,3%). Seis pacientes del grupo placebo (15,4%) y seis en el grupo Lymphomyosot (13,3%). La diferencia en la proporción entre los dos grupos no resultó estadísticamente significativa.

No se observaron alteraciones clínicamente relevantes en las pruebas de laboratorio realizadas durante el estudio. Todos los acontecimientos adversos se solucionaron durante el estudio.

Se muestra en la siguiente tabla el número total de acontecimientos adversos observados por grupo de tratamiento y totales. En total se observaron 18 acontecimientos adversos durante el estudio.

ACONTECIMIENTO ADV	GRUPO DE TRATAMIENTO		
	Placebo Recuento	Lymphomyosot Recuento	Total Recuento
BRONQUIOLITIS	1	1	2
CEFALEA	1	0	1
DISFONÍA	0	1	1
FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO	0	1	1
LARINGOFARINGITIS	1	0	1
NEUMONÍA	2	0	2
OTALGIA	0	1	1
OTITIS	1	5	6
TOS	0	1	1
VARICELA	1	0	1
VÓMITOS	0	1	1
TOTAL	7	11	18

Tabla 43: Acontecimientos adversos

La intensidad de los acontecimientos adversos fue moderada en el 100% de los acontecimientos. En todos los casos el tratamiento fue sintomático. La relación con el tratamiento en estudio se consideró improbable en el 94,4% de los

acontecimientos (n=17), y posiblemente relacionado sólo en un caso (5,5%), una otitis en el grupo placebo.

5.5.2. Muertes, otros acontecimientos adversos graves y acontecimientos adversos relevantes

No se produjo ninguna muerte ni acontecimiento adverso grave o relevante.

El investigador tuvo dudas en la comunicación de una hospitalización del paciente número 60 como acontecimiento adverso grave. Tras su estudio detallado, no se consideró su comunicación a la Agencia española del medicamento, debido a que se trató de un ingreso de tipo administrativo para facilitar el estudio de la paciente, el ingreso no se debió a la gravedad de la fiebre, y por considerar el evento esperado, por la patología de base, amigdalitis recurrente.

La descripción del evento fue la siguiente:

“Paciente de 3 años con fecha de nacimiento el día 24 de Junio de 2010, mujer, con peso de 9,7 Kg y talla de 84 cm.

Inicia su participación en el ensayo clínico GUI-LYM-AMI-01 con fecha 26 de enero de 2012. Finaliza el período de tratamiento a los seis meses con fecha 31 de Julio de 2012. La niña continúa en seguimiento en el estudio hasta los 12 meses del inicio.

Con fecha 1 de marzo de 2012, la paciente ingresa en urgencias para el estudio de fiebre de origen desconocido. Al tratarse de una hospitalización, se completó un formulario de Notificación de acontecimientos adversos, para el control y seguimiento del evento. Sin embargo no se consideró su comunicación a la Agencia española del medicamento, debido a que se trató de un ingreso de tipo administrativo para facilitar el estudio de la paciente, el ingreso no se debió a la gravedad de la fiebre, y por considerar el evento esperado, por la patología de base, amigdalitis recurrente.

La paciente se dio de alta el día 5 de marzo de 2012 con diagnóstico de amigdalitis recurrente que coincide con su diagnóstico previo al ingreso.

En el ingreso recibió tratamiento con Augmentine, Terbasmin y Stilsona orales. Durante el ingreso no se administró el fármaco del estudio a la paciente, el tratamiento se reinició hasta completar los seis meses.

En el mes previo al ingreso había acudido a la consulta donde se diagnosticó de amigdalitis el día 2 de febrero de 2012 y de otitis el día 16 de febrero de 2012. Para el episodio de amigdalitis recibió tratamiento con Azitromicina oral (3,5 ml).”

6. DISCUSIÓN

Presentamos aquí los resultados de un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, cuyo objetivo principal (ver apartado 3.2.1.) fue evaluar la eficacia de Lymphomyosot en la reducción de la incidencia de amigdalectomía, en pacientes con amigdalitis recurrente candidatos a cirugía (indicación clínica, no absoluta), a los 6 meses y a los 12 meses de seguimiento. Es decir, estimar el número final de cirugías que se realizarían en los pacientes incluidos en el estudio.

La fecha de inicio del estudio fue el 27 de abril de 2010, y la finalización del seguimiento del último paciente fue el 23 de enero de 2014. Participaron dos Hospitales en el estudio: H. Rey Don Jaime de Castellón y H. Quirón de Valencia. En total se incluyeron 112 pacientes, 39 en Valencia y 73 en Castellón. El número final de pacientes evaluables fue de 84 pacientes, 39 pacientes en el grupo placebo y 45 pacientes en el grupo de tratamiento activo.

De estos 84 pacientes, 48 eran de sexo masculino (57,1%) y 36 (42,9%) del femenino. La edad media de los pacientes fue de 6,9 años (DT 4,85). El 79,8% eran menores de 10 años (n=67). En el estudio de homogeneidad basal de las características de los pacientes no se observaron diferencias entre los dos grupos de tratamiento.

Como se estableció en un principio, según la hipótesis inicial (apartado 3.1), el 100% de los pacientes eran candidatos reales a la cirugía, por lo que era esperable encontrar esta proporción de intervenciones en el grupo tratado con placebo. Sin embargo, se calculó una proporción de cirugías en este grupo de un 80% de los pacientes, mientras que, en el grupo tratado con Lymphomyosot, se estimó que la reducción sería al menos un 30% mayor, esto es de un 50% de los casos, lo que equivaldría a disminuir dicho 50% en el número de pacientes intervenidos en aquellos que recibieron el fármaco de investigación.

Sorprendentemente, el número de pacientes operados fue mucho menor de esta magnitud, ya que solamente 10,7% (n=9) de los pacientes en total fueron

intervenidos quirúrgicamente durante el período en el que se llevó a cabo el ensayo, siendo tan solo tres pacientes en el grupo placebo (7,7%), frente a seis pacientes en el grupo del tratamiento con Lymphomiosot (13,3%). Tal diferencia entre ambos grupos no resulta estadísticamente significativa.

El análisis de la variable secundaria de eficacia, el número de pacientes con amigdalitis en el período de seguimiento fue del 63,1% (53 casos) en el grupo total, sin diferencias entre los dos grupos de tratamiento. No se observaron tampoco diferencias significativas en el número medio de amigdalitis entre los dos grupos de tratamiento, en ninguno de los períodos estudiados (en los primeros seis meses, en los segundos seis meses, o en el seguimiento total de doce meses). Se observó que, entre los 6 y los 12 meses de seguimiento, el número total de amigdalitis se redujo en los dos grupos en estudio de forma no significativa. No se observaron diferencias entre los dos grupos en estudio en el tiempo hasta la amigdalectomía, ni hasta la primera amigdalitis o amigdalectomía.

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante una escala visual analógica, y se observó que, en los dos grupos de tratamiento se consiguió una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación de la escala de 36,4 puntos (IC95% 12,3-60,4, $p=0,005$) en el grupo tratado con placebo, y de 27,1 puntos (IC95% 5,8-48,4, $p=0,015$) en el grupo tratado con Lymphomiosot.

Se observaron acontecimientos adversos en el 14,3% ($n=12$) de los pacientes. Sólo un acontecimiento se consideró relacionado con el tratamiento del estudio en el grupo placebo. Ningún paciente abandonó el estudio por esta causa. El perfil de seguridad se consideró aceptable en relación con la patología en estudio y el grupo de pacientes seleccionado.

Como posibles mecanismos que expliquen estos resultados creemos que debemos basarnos en el efecto placebo. No se puede comprender la terapia médica si se ignora este efecto. En cualquier tratamiento farmacológico, los resultados

terapéuticos tienen dos aspectos: los resultados específicos (dosificación, duración, medios de aplicación, farmacodinamia, farmacocinética, interacción entre medicaciones y otros) y resultados no específicos (historia y evolución natural de la enfermedad, regresión a la media, aspectos socioambientales, deseo de curación y creencia en el tratamiento, relación médico-paciente, características no farmacológicas de la medicación y otros). El fenómeno placebo-nocebo forma parte del último grupo, donde la relación médico-paciente es un componente importante, de acuerdo con la investigación reciente.¹³⁷ Placebo es cualquier sustancia inerte o medicación falsa pero el efecto placebo es una respuesta psicológica no atribuible a los mecanismos físico-químicos de las intervenciones realizadas.

Este efecto es independiente del nivel educativo, la inteligencia del paciente o la gravedad de la enfermedad. En la práctica diaria lo que realmente vemos es la suma de los efectos farmacológicos (o de cualquier terapia) más el efecto placebo, las interacciones inconscientes entre el médico y el paciente. En él influyen las convicciones y el método de comunicación del terapeuta. El efecto placebo —o nocebo— está presente independientemente de nuestra voluntad. De ahí que los médicos consideremos la relación con nuestro paciente y su familia como el recurso terapéutico más valioso que poseemos¹³⁸.

Etimológicamente, la palabra placebo tiene su origen en el término latino *placeo, placere*, que significa “agradar”, mientras que el término nocebo proviene del término latino *nocere*, que significa “dañar”. En general, el efecto placebo se entiende como una mejoría de los síntomas y/o funciones fisiológicas del organismo, como reacción a factores no específicos y aparentemente inertes, atribuyéndose más comúnmente al simbolismo que ejerce el tratamiento sobre las expectativas positivas del paciente.

El efecto nocebo es el opuesto: la anticipación y expectativa de un resultado negativo puede originar el empeoramiento de un síntoma o enfermedad. Los

ejemplos naturales del efecto nocebo son observables en el impacto de los diagnósticos negativos, desconfianza del paciente en el personal médico, o falta de confianza en un tratamiento. Los mecanismos neurofisiológicos se estudian de modo análogo al efecto placebo.¹³⁹

Cuando se llevan a cabo ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) a fin de comprobar la eficacia/efectividad de un nuevo fármaco, se ha comprobado que, en numerosas ocasiones, las tasas de respuesta con placebo presentan niveles elevados en comparación con las de eficacia del fármaco y que pueden incluir, no sólo características individuales en la respuesta del paciente a los síntomas, sino también variaciones espontáneas y sesgos metodológicos.¹⁴⁰

Hoy en día se considera como una buena práctica científica estudiar la eficacia de los fármacos en estudio aleatorizado, controlado con placebo y los ensayos doble ciego, restando la respuesta al placebo (en el brazo del placebo) de la respuesta placebo en el brazo del fármaco en estudio, para obtener una estimación verdadera de la eficacia de los medicamentos. La implícita asunción de este "modelo aditivo"^{141 142} es que, tanto en el brazo del fármaco como en el brazo de placebo, hay unas respuestas inespecíficas (que incluyen la respuesta al placebo) iguales. Este modelo refleja una suposición general en casi todos los ensayos controlados con placebo de fármacos desde sus albores en la década de 1940.^{143 144 145} Curiosamente, la hipótesis subyacente de que la respuesta al placebo es igual en tamaño, independientemente de si se le dio un fármaco activo o un placebo, nunca se ha probado a fondo. Algunos nuevos hallazgos incluso argumentan en contra.

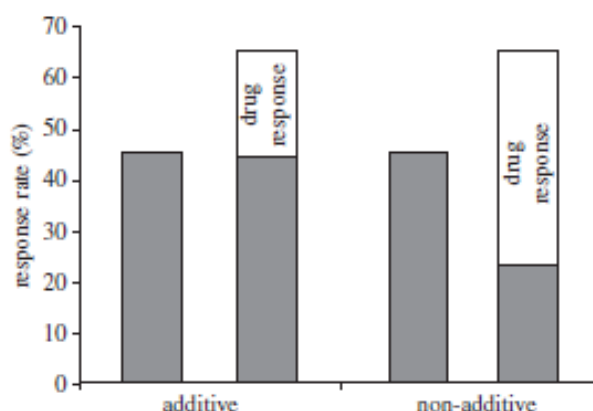


Figura 43: La asunción del modelo aditivo según Kirsch: el tamaño de la respuesta al placebo se asume que es igual en el brazo placebo y en el brazo fármaco activo. Alternativamente, puede ser menor o mayor (como se indica aquí) en el brazo fármaco activo cuando se compara con el placebo

Si bien nuestro conocimiento neurobiológico y psicobiológico sobre lo que impulsa la respuesta placebo ha aumentado sustancialmente, al mismo tiempo, ha evidenciado que algunos de los supuestos sobre los placebos que utilizamos tanto en la investigación como rutinariamente son, al menos, cuestionables si no falsos. Entre ellos, se encuentra la asunción central de todos los actuales ensayos controlados con placebo, es decir, que la respuesta al placebo puede ser similar en todos los brazos de los ensayos y, por lo tanto, la eficacia del fármaco verdadera puede ser evaluada restando los efectos inespecíficos (placebo) de la respuesta en el brazo de fármaco de estudio. Si esto no puede sostenerse por más tiempo, se necesitan nuevos diseños que evalúen el verdadero tamaño del efecto de los fármacos y los placebos de una manera diferente.

Entre los factores medioambientales, sociales, psicológicos y metodológicos que interactúan en un ensayo clínico, deben tenerse en cuenta otros efectos no específicos como el efecto Hawthorne¹⁴⁶ (mejora obtenida del mero hecho de que la persona esté sometida a observación clínica), los efectos beneficiosos del tratamiento adicional o el incremento de atención médica durante el estudio, la respuesta a la amabilidad o subordinación experimental (conociendo de antemano

las respuestas que busca el investigador, el participante puede reportar beneficios cuando no se produce ninguno), los sesgos en la escala de medición hacia los resultados subjetivos (la escala de beneficios tiene mayor puntuación que el empeoramiento de la situación), y otros. Estos mismos factores, a la contra, pueden inducir el efecto nocebo¹³⁹.

Wampold et al¹⁴⁷ demostraron que, cuando los trastornos “son susceptibles a los placebos y el diseño es adecuado para detectar sus efectos, el efecto placebo es sólido y se aproxima al efecto del tratamiento”. Considerando las ambigüedades de los análisis previos, Hunsley y Westmacott¹⁴⁸ confirmaron la existencia del efecto placebo en los mencionados estudios clínicos, y aseveraron que no puede descartarse simple y arbitrariamente como irrelevante o carente de importancia.

Paradójicamente, a pesar de que el ECA es el método epidemiológico más fiable para el estudio de relaciones de causalidad, su misma naturaleza determina que no esté intrínsecamente diseñado para identificar a los pacientes que responderán favorablemente (o desfavorablemente) al tratamiento. Esto limita su valor para la toma de decisiones relativas a la prescripción para pacientes determinados. Las condiciones en la que se realizan los ECAs (el marco en el que se mide la eficacia) se parecen poco a las de la práctica clínica habitual (donde se mide la efectividad).

	Ensayo clínico controlado (eficacia)	Práctica clínica habitual (efectividad)
Número de pacientes	100-1000	10 ⁴ -10 ⁷
Problema estudiado	Bien definido	Mal definido, a menudo con enfermedades asociadas
Duración	Días-semanas	Días a años
Población	Se excluye a pacientes con contraindicaciones potenciales, mujeres gestantes, niños, personas de edad avanzada, etc.	Potencialmente toda la población, mayor heterogeneidad
Patologías	Más evolucionadas, menos definidas	Menos evolucionadas, más prodrómicas o iniciales
Otros tratamientos	A menudo se evitan	Es probable que se tome más de un fármaco a la vez
Dosis	Generalmente fijas	Más variables
Forma de uso	Generalmente continua	A menudo intermitente
Seguimiento	Riguroso, mayor información	Menos riguroso, paciente generalmente menos informado

Tabla 44: De la eficacia a la efectividad. Diferencias entre el uso de fármacos en el ECA y la práctica clínica habitual

En resumen, el ECA evalúa intervenciones médicas, y no pacientes. No da respuestas individuales, pero es indudable que constituye un mecanismo social para evitar la charlatanería. No obstante, la investigación clínica debería centrarse en el resultado global de intervenciones constituidas por varios componentes. En definitiva, es mucho más realista saber si el paciente mejora que saber si una intervención es eficaz.¹⁴⁹ Es necesario conocer mejor la manera cómo una tecnología ejerce su efecto en un mundo real poblado por médicos reales, pacientes reales y problemas reales. De ahí que, con la finalización de la fase III del desarrollo de un fármaco, no se pueda en ningún modo dar por terminado su estudio.

Por otro lado, como en algunas formas de medicina, incluyendo la llamada medicina complementaria y alternativa, la Homeopatía, con su relación médico-paciente diferenciada y humanizada, necesaria para comprender la totalidad sintomática¹⁵⁰, se asocia a la curación de “la persona completa”, y está libre de efectos adversos, pudiendo influir positivamente en las expectativas de los pacientes¹⁵¹. Esto puede estimular la actividad de las áreas cerebrales específicas y la liberación de neurotransmisores independientemente de la correcta individualización de la medicina homeopática (efectos terapéuticos específicos). Recordemos que el médico homeópata realiza una historia clínica muy detallada (Organon, párrafos 83-104)¹⁵² y solicita al paciente que le describa exhaustivamente las diversas clases de manifestaciones sintomáticas (locales, mentales, generales y físicas). En esta práctica médica humanística es probable que se incrementen los efectos terapéuticos no específicos de la relación médico-paciente, debido a las esperanzas de este último, que encajan con los efectos terapéuticos específicos de las medicinas, dificultando la evaluación del tratamiento en sí mismo, tanto en la práctica clínica rutinaria como en la investigación clínica.

La evidencia más sólida para un tratamiento viene de evaluar críticamente más de un ECA de una forma cuidadosamente definida. Esto se conoce como una revisión sistemática o meta-análisis. Como ya vimos en el apartado “1.5.3.1. Evidencia de

eficacia en ECAs" (pág. 69), donde destacamos una serie de meta-análisis publicados respecto a estudios aleatorizados controlados de Homeopatía, todos ellos mostraban conclusiones estadísticamente favorables de que la Homeopatía tenía un efecto positivo y específico. No obstante, se recomendaba la necesidad de poner en marcha mayor número de investigaciones. Así, en la *Cochrane Library*, encontramos una serie de artículos en los que se determina que no hay datos concluyentes, por lo que se aconseja realizar más ensayos clínicos al respecto.¹⁵³ Se cita que los resultados deben ser interpretados con cautela debido a la baja calidad de la información en estos ensayos, riesgo alto o desconocido de sesgo, a corto plazo de seguimiento, y datos dispersos.¹⁵⁴

Por tanto, una de las limitaciones del estudio es precisamente el modelo ECA para medir la eficacia de un fármaco, puesto que plantea algunos retos para la investigación homeopática. Dichos ensayos son capaces de cuantificar la eficacia de la "droga" homeopática bajo investigación, pero pueden producir resultados que son de relevancia cuestionable a la práctica de la Homeopatía en el "mundo real".

En la Homeopatía, el tratamiento generalmente se adapta al individuo. Una prescripción homeopática se basa, no sólo en los síntomas de la enfermedad en el paciente, sino también en una serie de otros factores que son particulares a ese paciente, incluyendo el estilo de vida, la salud emocional, la personalidad, los hábitos alimentarios y su historia médica. La "eficacia" de una intervención homeopática individualizada es una mezcla compleja de la medicina prescrita junto con las otras facetas de la consulta en profundidad y asesoramiento integral de salud proporcionado por el médico; en estas circunstancias, el efecto específico de la propia medicina homeopática puede ser difícil de cuantificar con precisión en el ECA.

Así pues, y de cara a futuras investigaciones en Homeopatía, sería deseable un enfoque alternativo. Hay otros tipos de estudios que forman parte de la base de pruebas para cualquier intervención médica. Las observaciones de resultados clínicos registran las propias declaraciones del paciente ante su respuesta al

tratamiento. Los estudios de este tipo no son ni aleatorios ni controlados. A pesar de que se encuentran cerca del extremo inferior de la "jerarquía" de pruebas de investigación, diseños de estudios de este tipo pueden reflejar cómo la Homeopatía funciona en la práctica e indicar donde la investigación con ECAs podría ser dirigida. El registro de los datos clínicos de la práctica cotidiana refleja las experiencias de pacientes reales y se está convirtiendo en una parte cada vez más valiosa de la medicina basada en la evidencia.

Como hemos visto, el objetivo del tratamiento homeopático es estimular la respuesta natural del paciente más que tratar directamente una patología o los síntomas. Por tanto, no es necesario siempre hacer una comparación entre la Homeopatía y la medicina convencional. Las comparaciones con el placebo y la Homeopatía no son siempre apropiadas ni significativas. La Homeopatía tiene una aproximación individualizada del tratamiento, y dos pacientes con el mismo diagnóstico pueden ser tratados de manera diferente según la manifestación de los síntomas, según lo vivido por el paciente, etc... La Homeopatía trata a la persona en su entorno, y no es siempre posible el medir los resultados de mayor o menor salud física, siendo más apropiado valorar la "calidad de vida" de una persona. Los estudios aleatorizados y controlados de la Homeopatía consideran raramente y difícilmente esta realidad. La práctica basada en la evidencia depende pues también de la verificación y de la evaluación efectiva de los resultados clínicos.

Ya a mitad del siglo XX, Gregorio Marañón¹⁵⁵ —paradigma de arte y ciencia— advertía del peligro de usar herramientas puramente técnicas sin conocer al enfermo, sin escucharle con atención, sin interesarse de verdad por él. Cuando el médico se sienta y escucha al enfermo, le está comunicando una actitud humanista por antonomasia. La medicina como arte reconoce que cada paciente es único. La enfermedad se presenta siempre personalizada, instalada en alguien concreto que se pondrá enfermo «a su modo», de acuerdo con su ser personal. Es necesaria una perspectiva bifocal, que consiga unir en artística simbiosis la atención a la enfermedad, con toda la evolución técnica, y al paciente que se siente enfermo, con

la comprensión vital que conlleva. Esto es actuación médica centrada en la persona, ejercicio simultáneo de ciencia y arte¹⁵⁶.

La mente posee unas capacidades asombrosas. No sólo es capaz de transformar la experiencia, sino también de influir en la materia: tomando el control del pensamiento y las emociones podemos reprogramar nuestras células; poseemos la maquinaria biológica y neurológica necesaria para hacerlo. Existen infinitud de ejemplos de las posibilidades de la mente para provocar cambios¹⁵⁷.

El descubrimiento de que el número de conexiones en un paquete neuronal puede duplicarse con la estimulación revolucionó la biología en la década de 1990. Actualmente, se sabe que los elementos más finos del proceso de transferencia de información entre las neuronas, o sea, las sinapsis, sufren una remodelación permanente en función de la experiencia vivida. Los mecanismos de plasticidad operan a lo largo de la vida del individuo y determinan de manera significativa su devenir. El premio Nobel de Medicina 2000 otorgado a Eric Kandel vino a confirmar la importancia de los mecanismos de plasticidad para la neurobiología moderna¹⁵⁸. Las huellas se inscriben, se asocian, desaparecen, se modifican a lo largo de la vida por medio de mecanismos de la plasticidad neuronal. Estas huellas inscritas en la red sináptica determinarán también la relación del sujeto con el mundo exterior. De esta manera, podemos reformar nuestro cerebro a través de las señales que pasamos a través de nuestra red neuronal.

Las emociones negativas producen altos niveles de nuestras propias hormonas del estrés, como el cortisol y la adrenalina. Por otro lado, otro tipo de emociones nos hacen producir hormonas de la relajación, como la DHEA y la oxitocina. Con la práctica, se puede aprender a ajustar rápidamente el equilibrio entre ambos tipos de hormonas. La idea de que uno pueda curarse a sí mismo simplemente por el pensamiento puede parecer sorprendente en principio. Pero los propios pensamientos, emociones y creencias están generando cadenas de eventos fisiológicos en nuestro cuerpo.

Una nueva generación de investigadores ha acuñado un término: neuroplasticidad autodirigida (o SDN). La idea detrás del término es que nos dirigimos a la formación de nuevas conexiones neuronales y a la destrucción de las antiguas a través de la calidad de las experiencias que cultivamos.¹⁵⁹ Todo ello hace posible que podamos aprovechar esta capacidad que tenemos de modificar nuestros circuitos neuronales para obtener un mayor rendimiento personal.

7. CONCLUSIONES

A la luz de la totalidad de los datos disponibles, podemos concluir:

1. En relación al **objetivo principal** del presente estudio, evaluar la eficacia del fármaco Lymphomiosot en la reducción de la incidencia de amigdalectomía, en pacientes con amigdalitis recidivante candidatos a cirugía, se concluye que no ha podido demostrarse la eficacia del Lymphomiosot frente al placebo al no hallarse diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados en cada uno de los brazos del estudio (Lymphomiosot/placebo). No obstante, se ha observado una reducción en el número esperado de pacientes operados durante el seguimiento del estudio.

2. Respecto a los **objetivos secundarios** planteados:

- a. Evaluar el efecto de Lymphomyosot en el tiempo hasta la realización o no de la amigdalectomía: no se han hallado diferencias entre los dos grupos en estudio en el tiempo hasta la amigdalectomía.
- b. Observar el efecto en la recurrencia de amigdalitis: tampoco se han podido encontrar diferencias entre ambos grupos.
- c. Observar el efecto en el número de episodios de amigdalitis: no se han descubierto variaciones de importancia en ninguno de los grupos de tratamiento, para cualquier período estudiado (en los primeros seis meses, en los segundos seis meses, o en el seguimiento total de doce meses). Se observó que entre los 6 y los 12 meses de seguimiento, el número total de amigdalitis se redujo en los dos grupos en estudio de forma no significativa.
- d. Evaluar la seguridad y tolerabilidad de Lymphomyosot en esta población de pacientes: se observaron acontecimientos adversos en el 14,3% (n=12) de los pacientes en conjunto, no relacionándose con el fármaco. El perfil de seguridad se consideró aceptable en relación con la patología en estudio y el grupo de pacientes seleccionado.

3. Se ha conseguido una mejoría estadísticamente significativa en la calidad de vida relacionada con la salud en ambos grupos de pacientes.
4. Por último, además de la disminución del número de pacientes intervenidos durante todo el seguimiento, también hubo un número menor de episodios de amigdalitis en relación con la clínica del paciente antes de iniciar el ensayo. Este hecho ha disminuido la potencia del estudio para encontrar posibles diferencias entre los grupos de tratamiento en la incidencia de amigdalectomía en un año de seguimiento debido al pequeño número de eventos observado.
5. El análisis final del estudio, en consecuencia, no demuestra diferencias entre los grupos de tratamiento.
6. Resumiendo, la reducción del número de pacientes intervenidos durante todo el seguimiento, así como la disminución del número de episodios de amigdalitis y la mejoría observada en la calidad de vida en ambos grupos de pacientes, concluimos que es atribuible al efecto placebo debido a un seguimiento más estrecho de los pacientes durante el estudio, gracias a la práctica de una medicina humanística en la que la relación médico-paciente juega un papel fundamental (el médico como placebo) y el propio paciente tiene la capacidad de mejorar espontáneamente por la propia creencia en su curación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Jadad AR, Enkin, MW. *Randomized controlled trials. Questions, answers and musings*. Oxford: Blackwell Publishing; 2007.
- ² Golden I. *The potencial value of homoeoprophylaxis in the long-term prevention of infectious diseases, and the maintenance of general health in recipients*. [Tesis doctoral]. Graduate School of Integrative Medicine. Swinburne University of Technology; 2004.
- ³ Tortora G, Derrickson B. *Introducción al cuerpo humano. Fundamentos de Anatomía y Fisiología*. México: Editorial Médica Panamericana; 2008.
- ⁴ Tortora G, Reynolds Grabowski, S. *Principios de Anatomía y Fisiología*. 11ª edición. México: Editorial Médica Panamericana; 2007.
- ⁵ Pérez G. *Estructura de los ganglios linfáticos*. Publicado bajo licencia CC BY-SA 3.0 [Recuperado el 2 de diciembre de 2014] de http://www.ganglioslinfaticos.com/estructura_de_los_ganglios_linfticos
- ⁶ Basterra J. *Otorrinolaringología y patología cervicofacial*. Barcelona: Editorial Masson; 2004.
- ⁷ McFarland D. *Atlas de Anatomía en Ortofonía. Lenguaje y deglución*. Barcelona: Editorial Elsevier-Masson; 2008.
- ⁸ Prado Calleros H, Arrieta Gómez J, Prado Abarca A. *Práctica de la otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2012.
- ⁹ *Definitive pharynx: Derivatives of the first and second pharyngeal arches*. [Recuperado el 15 de enero de 2015], de <http://www.embryology.ch/anglais/sdigestive/gesicht06.html#tonsillen>.

- ¹⁰ López G M. *Adenoides y amígdalas*. Revista chilena de pediatría 2001; 72(3): 251-255. [Recuperado el 21 de marzo de 2015], de http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062001000300012&lng=es&tlng=es. 10.4067/S0370-41062001000300012.
- ¹¹ Gray H. *Gray994-adenoid*. En Gray H. *Anatomy of the Human Body*. Disponible bajo la licencia Dominio público vía Wikimedia Commons. [Recuperado el 18 de enero de 2015], de <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gray994-adenoid.png#/media/File:Gray994-adenoid.png>
- ¹² Valdés A et al. *Embriología humana*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010.
- ¹³ Rodríguez Ever P. *Faringoamigdalitis*. [Recuperado el 2 de marzo de 2015] de <http://www.monografias.com/trabajos61/enfermeria-fiebre-reumatica/Image27842.jpg>.
- ¹⁴ Bourbeau PP. *Papel del Laboratorio Microbiológico en el Diagnóstico y Tratamiento de la Faringitis*. Journal of Clinical Microbiology. 41(8):3467-3472, Ago 2003. [Recuperado el 30 de octubre de 2014] de <http://www.bago.com/BagoArg/Biblio/otorrinoweb74.htm>
- ¹⁵ *Absceso periamigdalino*. Albums Archives: *Patología de urgencias ORL*. Sociedad Murciana de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial (SORLMU), [Recuperado el 15 de agosto de 2014], de http://www.sorlmu.es/dt_gallery_category/patologia-de-urgencias-ork/
- ¹⁶ Moreno Rajadel E, Benítez Maqueira B. *Guía terapéutica para la Atención Primaria en Salud*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010.
- ¹⁷ García-Rodríguez JA, Gobernado M, Picazo J, Prieto J, Cenjor C, Cervera J, et al. *Documento de consenso sobre tratamiento antimicrobiano de la faringoamigdalitis*. Rev Esp Quimioterap. Marzo 2003; 16(1):74-88.

- ¹⁸ Martin J Burton, Paul P Glasziou. *Amigdalectomía o adenoamigdalectomía versus tratamiento no quirúrgico para la amigdalitis crónica/aguda recurrente* (Revisión Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2009 Issue 1 Art no. CD001802. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- ¹⁹ McAuffiffe CJ. *The history of tonsil and adenoid surgery*. Otolaringol Clin North Am 1987; 20:415-9.
- ²⁰ García Guerrero J, Valdez García J. *Breve revisión histórica de la amigdalectomía*. Avances 09/2007; 4(13):60-3.
- ²¹ Aulas Cornelius Celsus, litografía de P. R. Verginon (1820-1829). The Wellcome library, London. Recuperado el 20 de mayo de <http://wellcomeimages.org/ef/ixbin/hixclient.exe?id=5a582abdc83a1ebb59b224d2eb8e984d&view=full>
- ²² Gurunluoglu R, Gurunluoglu A. *Paul of Aegina: landmark in surgical progress*. World J Surg 2003; 27(1):18-25.
- ²³ Bonfils P, Bensafir D, Elbez M, Claverie J. *ORL surgery in Albucasis's treatise on surgery. A vision of cervicofacial surgical therapeutics in the year 1000*. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 1994; 111(4):232-7.
- ²⁴ Feldmann H. *200 year history of tonsillectomy. Images from the history of otorhinolaryngology, highlighted by instruments from the collection of the German Medical History Museum in Ingolstadt*. Laryngorhinootologic 1997; 76(12):751-60.
- ²⁵ Hernández Paz H, García Guzmán CM. *Consideraciones sobre amigdalectomía y adenoidectomía*. An ORL Mex 2006; Vol 51, 4: 183-191.

- ²⁶ Retrato de Ambroise Paré publicado en *La methode curative des playes, et fractures de la teste humaine* (1561) por Ambroise Paré. [en línea]. Wellcome Library, London. [Recuperado el 20 de mayo de 2015] de <http://wellcomeimages.org/indexplus/image/V0000251.html?bt=europeanaapi>
- ²⁷ Mathews J, Lancaster J, Sherman I, Sullivan GO. *Guillotine tonsillectomy: a glimpse into its history and current status in the United Kingdom*. J Laryngol Otol 2002; 116 (12):988-91.
- ²⁸ Tonsilotomo tipo guillotina chapado en acero de Mathieu, fabricado por Brady and Martin, Newcastle (Inglaterra, 1879-1900). Museo de la Ciencia, Londres. [en línea]. Wellcome images. [Recuperado el 20 de mayo de 2015] de <http://wellcomeimages.org/indexplus/image/V0000251.html?bt=europeanaapi>
- ²⁹ Catlin FI. *Pulmonary complications of tonsillectomy as originally described by Samuel J. Crowe, MD*. Laryngoscope 1981, 91(1):52-61.
- ³⁰ Bennett JD, Young JR. *Draffin and his rods*. J Laryngol Otol 1992; 106(12):1035-6.
- ³¹ Moya M, Sacristán T, Blanco A, Cervera J, Gil Carcedo LM, González Hachero J, Suárez C, Suárez Cortina L. *Indicaciones de Amigdalectomía y Adenoidectomía en el niño y adolescentes*. An Esp Pediatr 1997; 47(1):12-13.
- ³² Paredes Osado JR. *Actualización en Otorrinolaringología: Indicaciones actuales de la amigdalectomía y la adenoidectomía*. Mesa redonda simultánea. XXI Congreso Nacional de la SEPEAP (Sociedad Española de Pediatría Extra Hospitalaria y Atención Primaria). Barcelona, 2007.
- ³³ Paradise JL, Bluestone CD, Bachman RZ. *Efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in severely affected children: results of parallel randomized and non-randomized clinical trial*. N Engl J Med 1984; 310: 674-83.
- ³⁴ Riera March A, Trinidad Pinedo J. *Patología inflamatoria de las vías altas aerodigestivas en el niño*. En: Suárez C (Coordinador General). *Tratado de*

Otorrinolaringología y Cirugía de cabeza y cuello. Tomo III. Cap.126. Madrid: Proyectos Médicos; 1999. p. 1739-56.

³⁵ Ridgway D, Wolff LJ, Neerhout RC, Tilford DL. *Unsuspected non-Hodgkin's lymphoma of the tonsils and adenoids in children*. Pediatrics 1987; 79: 399-402.

³⁶ Krishna P, Lee D. *Post-tonsillectomy bleeding: a meta-analysis*. Laryngoscope 2001; 111: 1358-1361.

³⁷ Federación Española de Médicos Homeópatas (FEMH). *Homeopatía: Una guía para médicos de atención primaria*. Sevilla: Editado por FEMH; 2005.

³⁸ Sharples F, van Haselen R. *Patients' perspectives on using a complementary medicine approach to their health*. A survey at the Royal London Homoeopathic Hospital NHS Trust. London: Hospital NHS Trust; 1998.

³⁹ Lockie A. *Encyclopedia of Homeopathy*. New York: DK Publishing, Inc; 2006.

⁴⁰ Thevet A. *Les vrais pourtraits et vies des hommes illustres grecz, latins et payens* (1584). Blog Odisea 2008, de César Ojeda; 20 de diciembre de 2009 [Recuperado el 15 de septiembre de 2015], de <http://www.odisea2008.com/2009/12/portarretratos-de-personajes-ilustres.html>

⁴¹ Galeno de Pérgamo (Claudius Galenus), Litografía por Pierre Roche Vigneron (ca. 1865). [en línea]. München, Staatliche Graphische Sammlung (Colección Gráfica del Estado) [Recuperado el de 27 de enero de 2015], de <http://www.portraitindex.de/documents/obj/34700711>

⁴² Retrato de Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim (Paracelsus). Grabado por Wenzel Hollar (1607-1677). [en línea]. Kunstsammlungen der Veste Coburg (Colección de Arte de Veste), Archivo de imágenes de Marburg [Recuperado el 14 de abril de 2014], de http://www.europeana.eu/portal/record/2048077/Athena_Plus_ProvidedCHO_Bildarchiv_Foto_Marburg_obj_33901825.html

⁴³ Retrato de Samuel Hahnemann, padre de la Homeopatía. Photothèque homéopathique présentée par Homéopathe International [on line], 2001. [Recuperado el 10 de agosto de 2015], de <http://www.homeoint.org/photo/photohah.htm>

⁴⁴ Traducción al alemán del libro *Materia Medica* de Cullen por Hahnemann. Photothèque homéopathique présentée par Homéopathe International [on line], 2001. [Recuperado el 10 de agosto de 2015], de <http://www.homeoint.org/photo/photohah.htm>

⁴⁵ Hahnemann, S. En Wikipedia. [Recuperado el 15 de agosto de 2014] de http://de.wikipedia.org/wiki/Samuel_Hahnemann.

⁴⁶ Imagen del *Organon der Heilkunst* (Dresde, 1819). Imagen por cortesía de la Deutsche Homöopathie Union (Kalsruhe). Raghava Murty K. *Organon der Rationellen Heilkunst, or Organon of Rational Healing* [on line], 2010. [Recuperado el 16 de septiembre de 2015]; de <http://ilovehomoeopathy.com/organon-der-rationellen-heilkunst-or-organon-of-rational-healing/>

⁴⁷ Kleijnen J, Knipschild P, ter Riet G. *Clinical trials of homoeopathy*. British Medical Journal 1991; 302: 316–323.

⁴⁸ Boissel JP, Cucherat M, Haugh M, Gauthier E. *Critical literature review on the effectiveness of homoeopathy: overview of data from homoeopathic medicine trials*. En: Homoeopathic Medicine Research Group, Report of the Commission of the European Communities, Directorate-General XII – Science, Research and Development, Directorate E – RTD Actions: Life Sciences and Technologies – Medical Research, Brussels, Belgium; 1996.

⁴⁹ Cucherat M, Haugh MC, Gooch M, Boissel JP. *Evidence of clinical efficacy of homeopathy. A meta-analysis of clinical trials*. European Journal of Clinical Pharmacology, 2000; 56: 27–33.

⁵⁰ Linde K, Clausius N, Ramirez G, et al. *Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials.* Lancet 1997; 350: 834-43. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)02293-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(97)02293-9)

⁵¹ Linde K, Scholz M, Ramirez G, et al. *Impact of study quality on outcome in placebo controlled trials of homeopathy.* Journal of Clinical Epidemiology, 1999; 52: 631–636.

⁵² Ernst E. *A systematic review of systematic reviews of homeopathy.* British Journal of Clinical Pharmacology, 2002; 54: 577–582.

⁵³ Shang A, Huwiler-Muntener K, Nartey L, et al. *Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy.* Lancet, 2005; 366: 726–732.

⁵⁴ NHS Centre for Reviews and Dissemination. *Homeopathy.* Effective Health Care Bulletin 2002; 7(3): 1-12.

⁵⁵ European Committee for Homeopathy. Proving Subcommittee, ECH. *Homeopathic drug proving guidelines.* Brussels, 2004.

⁵⁶ El Dib RP, Atallah AN, Andriolo RB (2007). *Mapping the Cochrane evidence for decision making in health care.* Journal of Evaluation in Clinical Practice; 13:689–692.

⁵⁷ Bornhöft G, Wolf U, Ammon K, et al. *Effectiveness, safety and cost-effectiveness of homeopathy in general practice. Summarized health technology assessment.* Forschende Komplementärmedizin, 2006; 13 Suppl 2: 19–29.

⁵⁸ Bellavite P, Ortolani R, Pontarollo F, et al. *Immunology and homeopathy. 4. Clinical studies – Part 1. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine: eCAM,* 2006; 3: 293–301.

- ⁵⁹ Jacobs J, Jonas WB, Jimenez-Perez M, Crothers D. *Homeopathy for childhood diarrhea: combined results and metaanalysis from three randomized, controlled clinical trials*. Pediatric Infectious Disease Journal, 2003; 22: 229–234.
- ⁶⁰ Lüdtke R, Wiesenauer M. *A meta-analysis of homeopathic treatment of pollinosis with Galphimia glauca*. Wien Med Wochenschr 1997; 147: 323-7.
- ⁶¹ Taylor MA, Reilly D, Llewellyn-Jones RH, et al. *Randomised controlled trials of homoeopathy versus placebo in perennial allergic rhinitis with overview of four trial series*. British Medical Journal, 2000; 321: 471–476.
- ⁶² Schneider B, Klein P, Weiser M. *Treatment of vertigo with a homeopathic complex remedy compared with usual treatments: a meta-analysis of clinical trials*. Arzneimittelforschung, 2005; 55: 23–29.
- ⁶³ Barnes J, Resch K-L, Ernst E. *Homeopathy for postoperative ileus? A meta-analysis*. J Clin Gastroenterol 1997; 25: 628-33.
- ⁶⁴ Jonas WB, Linde K, Ramirez G. *Homeopathy and rheumatic disease*. Rheum Dis Clin North Am 2000; 26: 117-23.
- ⁶⁵ Matusiewicz R. *The effect of a homeopathic preparation on the clinical condition of patients with corticosteroid-dependent bronchial asthma*. Biomed Ther 1997; 15: 70-4.
- ⁶⁶ Reilly D, Taylor MA, Beattie NGM, et al. *Is evidence for homeopathy reproducible?* Lancet 1994; 344: 1601-6.
- ⁶⁷ Harrison H, Fixsen A, Vickers A. *A randomized comparison of homoeopathic and standard care for the treatment of glue ear in children*. Complement Ther Med 1999; 7: 132-5.

- ⁶⁸ Jacobs J, Springer DA, Crothers D. *Homeopathic treatment of acute otitis media in children: a preliminary randomized placebo-controlled trial*. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 177-83.
- ⁶⁹ Jacobs J, Jimenez LM, Gloyd SS, et al. *Treatment of acute childhood diarrhea with homeopathic medicine: a randomized clinical trial in Nicaragua*. *Pediatrics* 1994; 93: 719-25.
- ⁷⁰ Jacobs J, Jimenez LM, Malthouse S, et al. *Homeopathic treatment of acute childhood diarrhea: results from a clinical trial in Nepal*. *J Altern Complement Med* 2000; 6: 131-9.
- ⁷¹ Stam C, Bonnet MS, van Haselen RA. *The efficacy and safety of a homeopathic gel in the treatment of acute low back pain: a multicentre, randomised, double-blind comparative clinical trial*. *Br Homeopath J* 2001; 90: 21-8.
- ⁷² Fisher P. *An experimental double-blind clinical trial method in homeopathy. Use of a limited range of remedies to treat fibrositis*. *Br Homeopath J* 1986; 75: 142-7.
- ⁷³ Fisher P, Greenwood A, Huskinsson EC, et al. *Effect of homeopathic treatment on fibrositis (primary fibromyalgia)*. *Br Med J* 1989; 299: 365-6.
- ⁷⁴ Balzarini A, Felisi E, Martini A, De Conno F. *Efficacy of homeopathic treatment of skin reactions during radiotherapy for breast cancer: a randomised, double-blind clinical trial*. *Br Homeopath J* 2000; 89: 8-12.
- ⁷⁵ Kulkarni A, Nagarkar BM, Burde GS. *Radiation protection by use of homoeopathic medicines*. *Hahnemann Homoeopath Sand* 1998; 12: 20-3.
- ⁷⁶ Ferley JP, Zmirou D, Adhemar D, Balduci F. *A controlled evaluation of a homeopathic preparation in the treatment of influenza-like syndromes*. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27:329-35.

- ⁷⁷ Papp R, Schuback G, Beck E, et al. *Oscillococcinum in patients with influenza-like syndromes: a placebo-controlled double-blind evaluation*. Br Homeopath J 1998; 87 : 69-76.
- ⁷⁸ Böhmer D, Ambrus P. *Behandlung von Sportverletzungen mit Traumeel-Salbe – Kontrollierte Doppelblindstudie*. Biol Med 1992; 21: 260-8.
- ⁷⁹ Zell J, Connert WD, Mau J, Feuerstake C. *Treatment of acute sprains of the ankle joint. Double blind study assessing the effectiveness of a homeopathic ointment preparation*. Fortschr Med 1988; 106: 96-100.
- ⁸⁰ Tveiten D, Bruseth S, Borchgrevink CF, Norseth J. *Effects of the homeopathic remedy Arnica D30 on marathon runners: a randomized, double-blind study during the 1995 Oslo Marathon*. Complement Ther Med 1998; 6: 74-4.
- ⁸¹ de Lange de Klerk ES, Blommers J, Kuik DJ, et al. *Effect of homeopathic medicines on daily burden of symptoms in children with recurrent upper respiratory tract infections*. Br Med J 1994; 309: 1329-32.
- ⁸² Weiser M, Clasen BPE. *Controlled double-blind study of a homeopathic sinusitis medication*. Biol Ther 1995; 13: 4-11.
- ⁸³ Metelmann H, Glatthaar-Saalmüller B. *El efecto antivírico de Euphorbium compositum S*. International Journal for Biomedical Research and Therapy. Separata de Medicina Biológica 1999 año 12; 3: 71-75.
- ⁸⁴ McCutcheon LE. *Treatment of anxiety with a homeopathic remedy*. J Appl Nutr 1996; 48: 2-6.
- ⁸⁵ Lamont J. *Homeopathic treatment of attention deficit hyperactivity disorder. A controlled study*. Br Homeopath J 1997; 86: 196-200.

⁸⁶ Brigo B, Serpelloni G. *Homeopathic treatment of migraines: a randomized double-blind controlled study of sixty cases (homeopathic remedy versus placebo)*. Berlin J Res Homeopath 1991; 1: 98-106.

⁸⁷ Van Haselen RA, Fisher PAG. *A randomized controlled trial comparing topical iroxicam gel with a homeopathic gel in osteoarthritis of the knee*. Rheumatology 2000; 39: 714-9.

⁸⁸ Yakir M, Kreitler S, Brzezinski A, et al. *Effect of homeopathic treatment in women with premenstrual syndrome: a pilot study*. Br Homeopath J 2001; 90: 148- 53.

⁸⁹ McCarney RW, Linde K, Lasserson TJ. *Homeopathy for chronic asthma* (Cochrane Review). En: The Cochrane Library. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. CD000353, 2004.

⁹⁰ Antón Cortés, F. *Lembranza Homeopática*. Federación Española de Médicos Homeópatas y Fundación Instituto Homeopático y Hospital de San José. Sevilla, 1999.

⁹¹ Retrato del Dr. José Núñez Pernía. Historia. Imágenes cortesía de la Sociedad Hahnemanniana Matritense [on line]. [Recuperado el 12 de agosto de 2015]; de http://www.hahnemanniana.es/?page_id=2

⁹² Nº 1 del “Boletín Clínico del Instituto Homeopático de Madrid”. Hemeroteca digital. Biblioteca Nacional de España. [on line]. [Recuperado el 15 de enero de 2016]; de <http://hemerotecadigital.bne.es/issue.vm?id=0003655466>

⁹³ Antón Cortés, F. *Recopilación Histórica nº6 del Instituto Homeopático y Hospital de San José*. Madrid, 1998.

⁹⁴ Díaz Sáez, G; Moreno Sánchez, G; Balmy, S- *I Estudio sobre Conocimiento y Uso de la Homeopatía en España*. Rev Med Homeopat 2012; 05; 113-9- vol. 05 núm 3.

⁹⁵ Antares Consulting: equipo redactor del informe. *Libro blanco de la Homeopatía*. Cátedra Boiron de Homeopatía. Universidad de Zaragoza. 2013.

⁹⁶ *Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente*. BOE núm. 267: p.45652.

⁹⁷ *Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación*. BOE Num. 165: p.59986.

⁹⁸ Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos. *Comunicado sobre el reconocimiento del ejercicio de la Homeopatía como acto médico*. 2009.

⁹⁹ Dr. Hans-Heinrich Reckeweg (1905-1985) *Photothèque homéopathique présentée par Homéopathe International* [on line], 2001. [Recuperado el 10 de agosto de 2015], de <http://homeoint.org/photo/r/reckeweghh.htm>

¹⁰⁰ *Ordinatio Antihomotoxica et Materia Medica. Tratado práctico de terapia antihomotóxica*. Biologische Heilmittel Heel GmbH. Baden-Baden: Aurelia-Verlag GmbH; 2007.

¹⁰¹ Reckeweg HH. *Tratado práctico de Medicina Biorreguladora. Heel. Materia Medica Homoeopathia Anti-Homotoxica*. 4ª edición revisada English. Baden-Baden: Ed. Aurelia Verlag; 2002.

¹⁰² IAH International Academy for Homotoxicology. *Curso abreviado en Homotoxicología*. Baden-Baden: IAH; 2007.

¹⁰³ Peña Veroes J. *Teoría de sistema y terapias complementarias*. Monografias.com [on line]; 20 de noviembre de 2009. [Recuperado el 14 de mayo de 2015], de <http://www.monografias.com/trabajos76/teoria-sistema-terapias-complementarias/teoria-sistema-terapias-complementarias2.shtml>

- ¹⁰⁴ Wines L. *Extracellular matrix*. [on line]; 16 de septiembre de 2008.
[Recuperado el 20 de septiembre de 2015], de
<https://www.flickr.com/photos/38546390@N03/3548431137/in/photostream/>
- ¹⁰⁵ Pizarro Nieto, G.A. *Enfoque biológico de las patologías de las mucosas: Una visión integral*. ACORL, Santiago de Chile, 9 y 10 de mayo de 2007.
- ¹⁰⁶ Pischinger A. *The extracellular matrix and ground regulation*. En: Hartmut Heine editor. *Basis for a holistic medicine*. Berkeley (CA): North Atlantic books; 2006.
- ¹⁰⁷ Heine H. *Homotoxicología*. Baden-Baden: Aurelia Verlag; 1998.
- ¹⁰⁸ Vallejo Quintero J. *Importancia de la inmunoestimulación en el concepto global de la terapia antihomotóxica*. [Medicinaintegrativacolombia.blogspot.com.es](http://medicinaintegrativacolombia.blogspot.com.es) [on line]; 20 de octubre de 2013 [Recuperado el 25 de julio de 2015], de <http://medicinaintegrativacolombia.blogspot.com.es/2013/10/importancia-de-la-inmunoestimulacion-en.html>
- ¹⁰⁹ Gebhardt R. *Antioxidative, Antiproliferative and Biochemical Effects in HepG2 Cells of a Homeopathic Remedy and its Constituent Plant Tinctures Tested Separately or in Combination*. *Journal of Biomedical Therapy* 2004; 2: 8-12.
- ¹¹⁰ Mattila Ps, Tahkokallio O, Tarkkanen J, Pitkäniemi J, Karvonen M, Tuomilehto J. *Causes of tonsillar disease and frequency of tonsillectomy operations*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127(1): 37-44.
- ¹¹¹ Aedo BC, Muñoz D. *Indicaciones no tradicionales de amigdalectomía*. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello* [online]. 2010, vol.70, n.2, pp. 165-174. ISSN 0718-4816.
- ¹¹² Rostoker G. *Therapy of IgA nephropathy*. *Bio Drugs* 1998; 9(4): 279-301.
- ¹¹³ Echeverría M, Olarieta M. *Indicaciones quirúrgicas actuales de la patología amigdalar*. *Acta Otorrinolaring. Esp* 1989 ; 40,2:71.

- ¹¹⁴ Burton MJ, Towler B, Glasziou P. *Amigdalectomía versus tratamiento no quirúrgico para la amigdalitis crónica/aguda recurrente (Revisión Cochrane traducida)*. En: Biblioteca Cochrane Plus, número 3, 2005. Oxford, Update Software Ltd.
- ¹¹⁵ Rossi E, Picchi M, Bartoli P, Panozzo M, Di Stefano M, Puglia M, Da Frè M. *Homoeopathy in the public health system: Outcome data from the Homoeopathic Clinic of the Campo di Marte Hospital, Lucca, Italy (1998–2010)*. European Journal of Integrative Medicine 6 (2014) 39–47.
- ¹¹⁶ Reilly D, Stewart W, Mercer SW, Bikker AP, Harrison T. *Outcome related to impact on daily living: preliminary validation of the ORIDL instrument*. BMC Health Serv Res 2007; 7: 139.
- ¹¹⁷ Seminario Extrahospitalario. *Posibilidades de la Homeopatía en O.R.L.* Asociación de Pediatría Extrahospitalaria y de Atención Primaria de la Región de Murcia. Dic, 2007.
- ¹¹⁸ Fixsen A. *Should homeopathy be considered as part of a treatment strategy for otitis media with effusion in children?* Homeopathy, Volume 102, Issue 2, 145 - 150. Abril, 2013.
- ¹¹⁹ Levi JR, Brody RM, McKee-Cole K, Pribitkin E, O'Reilly R. *Complementary and alternative medicine for pediatric otitis media*. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. Volume 77, Issue 6, June 2013, Pages 926–931.
- ¹²⁰ Ordóñez Picón R, Ortega Soriano A. *Síndrome de PFAPA tratado con Homeopatía*. Revista Médica de Homeopatía. Volume 4, Issue 3, September–December 2011, Pages 106–110.
- ¹²¹ Golden, I. *Eficacia y tolerabilidad a largo plazo de la profilaxis homeopática*. Parte 1. Revista Médica de Homeopatía. Volume 4, Issue 3, September–December 2011, Pages 120–124.

¹²² Golden I. *Eficacia y tolerabilidad a largo plazo de la profilaxis homeopática*. Parte 2. Revista Médica de Homeopatía. Volume 5, Issue 1, January–April 2012, Pages 34–36.

¹²³ Teixeira MZ, Guedes CHFF, Barreto PV, Martins MA. *El efecto placebo y la Homeopatía*. Revista Médica de Homeopatía. Volume 7, Issue 3, September–December 2014, Pages 119–130.

¹²⁴ AAO–HNS Guidelines for Tonsillectomy in Children and Adolescents. Practice Guidelines. American Family Physician. September 1, 2011. Volume 84, Number 5.

¹²⁵ Adaptada de Baugh RF, Archer SM, Mitchell RB, et al.; American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery Foundation. *Clinical practice guideline: tonsillectomy in children*. Otolaryngol Head Neck Surg. 2011; 144 (1 suppl): S8.

¹²⁶ *Ficha técnica de Lymphomiosot*. [Recuperado 4 de agosto de 2015] de www.heel.es/pdfs/FTLymphomyosot.pdf.

¹²⁷ Herdman M; Badia X y Berra S. *El EuroQol-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria*. Aten Primaria 2001. 15 de octubre. 28 (6): 425-429.

¹²⁸ EU Legislation - EudraLex - Volume 3. *Scientific guidelines for medicinal products for human use*. [Recuperado el 25 de julio de 2015] de http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-3/index_en.htm

¹²⁹ Pértega Díaz S, Pita Fernández S. *Asociación de variables cualitativas: El test exacto de Fisher y el test de McNemar*. Metodología de la Investigación. Atención Primaria en la Red, 2004. [Recuperado el 25 de julio de 2015] de www.fisterra.com

¹³⁰ Pita Fernández S, Pértega Díaz S. *Asociación de variables cualitativas: Test de chi-cuadrado*. Cad Aten Primaria 2004 (en prensa).

¹³¹ Pita Fernández, S. *Análisis de supervivencia*. Cad Aten Primaria 1995; 2: 130-135.

¹³² García Bellido, R, González Such J y Jornet Meliá JM. *Spss: Prueba T*. Grupo de Innovación Educativa Universidad de Valencia, 2010.

¹³³ Huynh Huynh, Feldt S. *Estimation of the Box Correction for Degrees of Freedom from Sample Data in Randomized Block and Split-Plot Designs*. doi: 10.3102/10769986001001069 Journal of Educational And Behavioral Statistics March 20, 1976 Vol. 1 No. 1 69-82.

¹³⁴ MeDRA. Documento de formato del fichero de distribución de MedDRA Versión 18.0. Marzo 2015. MSSO-DI-6281-18.0.0.

¹³⁵ Levene H. En *Contributions to Probability and Statistics: Essays in Honor of Harold Hotelling*, I. Olkin et al. Standford: Ed. Stanford University Press; 1960. P. 278-292.

¹³⁶ Lara Porras A.M. *Comparaciones múltiples*. Capítulo 3. Bioestadística. Universidad de Granada, 2013.

¹³⁷ Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA, Davis RB, Kerr CE, Jacobson EE, et al. *Components of placebo effect: randomized controlled trial in patients with irritable bowel syndrome*. BMJ. 2008;336:999-1003.

¹³⁸ González Blasco P et al. *Reflexiones en medicina de familia. El arte de curar: el médico como placebo*. Aten Primaria. 2008;40(2):93-5.

¹³⁹ Benedetti F, Lanotte M, Lopiano L, Colloca L. *When words are painful: unraveling the mechanisms of the nocebo effect*. Neuroscience. 2007; 147:260-71.

¹⁴⁰ Enck P, Klosterhalfen S, Weimer K, Horing B, Zipfel S. *The placebo response in clinical trials: more questions than answers*. Phil. Trans. R. Soc. B. 2011; 366: 1889–1895. doi:10.1098/rstb.2010.0384

¹⁴¹ Kirsch I, Weixel LJ. *Double-blind versus deceptive administration of a placebo*. Behav. Neurosci. 1998; 102: 319–323. (doi:10.1037/0735-7044.102.2.319)

- ¹⁴² Kirsch I. *Are drug and placebo effects in depression additive?* Biol. Psychiatry 2000; 47: 733–735. (doi:10.1016/S0006-3223(00)00832-5)
- ¹⁴³ Hill AB. *Suspended judgment: memories of the British streptomycin trial in tuberculosis. The first randomized clinical trial.* Control. Clin. Trials, 1990; 11:77–79. (doi:10.1016/0197-2456(90)90001-I)
- ¹⁴⁴ Kaptchuk TJ. *Intentional ignorance: a history of blind assessment and placebo controls in medicine.* Bull. Hist. Med. 1998; 72: 389–433. (doi:10.1353/bhm.1998.0159)
- ¹⁴⁵ Shapiro AK, Shapiro E. *The powerful placebo: from ancient priest to modern physician.* Baltimore: MD Johns Hopkins University Press; 1997.
- ¹⁴⁶ Draper S.W. *The Hawthorne, Pygmalion, Placebo and other effects of expectation: some notes.* Department of Psychology, University of Glasgow. [on line]; 28 de diciembre de 2014. [Recuperado el 16 de septiembre de 2015]; de <http://www.psy.gla.ac.uk/~steve/hawth.html>
- ¹⁴⁷ Wampold BE, Minami T, Tierney SC, Baskin TW, Bhati KS. *The placebo is powerful: estimating placebo effects in medicine and psychotherapy from randomized clinical trials.* J Clin Psychol. 2005; 61:835-54.
- ¹⁴⁸ Hunsley J, Westmacott R. *Interpreting the magnitude of the placebo effect: mountain or Molehill?* J Clin Psychol. 2007; 63:391-9.
- ¹⁴⁹ Mant D. *Can randomised trials inform clinical decisions about individual patients?* Lancet, 1999; 353:743-6.
- ¹⁵⁰ Teixeira MZ. *Homeopathy: a humanistic approach to medical practice.* Rev Assoc Med Bras. 2007; 53:547-9.
- ¹⁵¹ Van Wassenhoven M, Ives G. *An observational study of patients receiving homeopathic treatment.* Homeopathy. 2004; 93:3-11.

¹⁵² Hahnemann S. *Organon of medicine* [traducción de Boericke W]. 6th ed. Nueva Delhi: B Jain Publishers; 1991.

¹⁵³ Heirs M, Dean ME. *Homeopathy for attention deficit/hyperactivity disorder or hyperkinetic disorder*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD005648. DOI: 10.1002/14651858.CD005648.pub2.

¹⁵⁴ Peckham EJ, Nelson EA, Greenhalgh J, Cooper K, Roberts ER, Agrawal A. *Homeopathy for treatment of irritable bowel syndrome*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 11. Art. No.: CD009710. DOI: 10.1002/14651858.CD009710.pub2.

¹⁵⁵ Marañón G. *La medicina y nuestro tiempo*. Madrid: Espasa Calpe; 1954.

¹⁵⁶ Roncoletta AFT, Moreto G, Levites MR, Janaudis MA, Blasco PG, Leoto RF. *Princípios da Medicina de Família*. São Paulo: Sobramfa; 2003.
Disponibile en: www.sobramfa.com.br

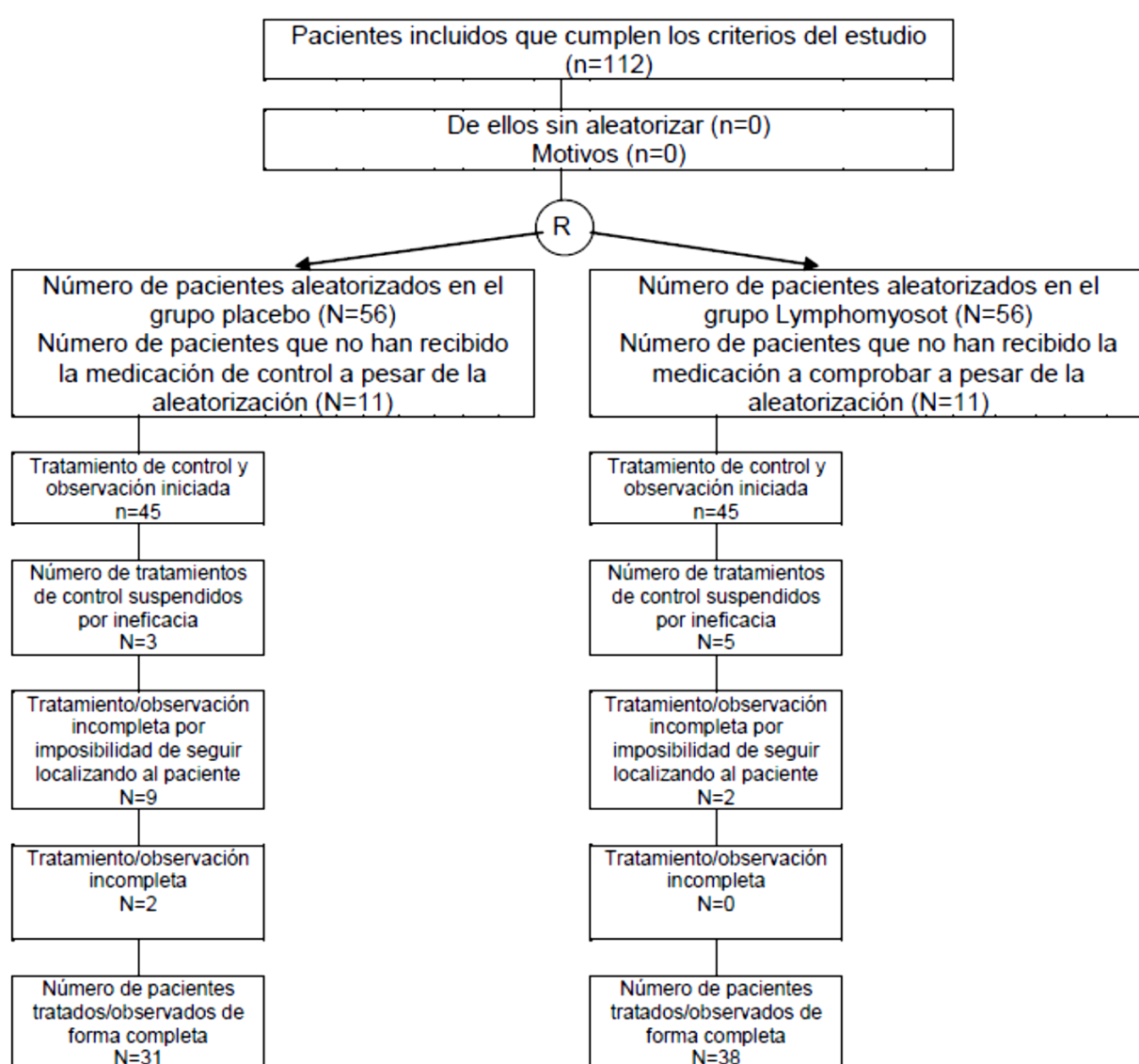
¹⁵⁷ Dispenza, J. *El placebo eres tú*. Urano Ediciones. Barcelona, 2014.

¹⁵⁸ Ansermet F, Magistretti P. *A cada cual su cerebro. Plasticidad neuronal e inconsciente*. Katz, 2006.

¹⁵⁹ Braidot N. *Sácale partido a tu cerebro*. Granica, Buenos Aires. 2011.

APÉNDICES

APÉNDICE 1: Diagrama de flujo de pacientes



APÉNDICE 2: Hoja de información al paciente menor de edad y consentimiento informado

Hoja de información para el menor

Protocolo nº GUI-LYM-AMI-01

Estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, multicéntrico, de grupos paralelos para evaluar la eficacia de Lymphomyosot en la reducción de la incidencia de amigdalectomía en pacientes con amigdalitis recurrente

Investigador principal/ Centro sanitario: [<Anotar los nombres, direcciones / Teléfonos de contacto del personal del estudio \(\(investigador, enfermera\) responsables del cuidado de los sujetos incluidos>](#)

Promotor:

Dr. Héctor Guiral Torner
Otorrinolaringólogo
Calle Pescadors 13
12530 Burriana
☎ +34607150100
e-mail: hector@doctorguiral.com

INTRODUCCIÓN

Con este documento queremos pedirte tu permiso para que participes en un estudio en el que esperamos demostrar que un medicamento sirve para evitar la operación de amigdalitis.

Te pedimos que participes en este estudio, porque sufres inflamación crónica de las amígdalas, y hemos decidido que te conviene ser operado.

Para que puedas decidir participar o no en este estudio, por favor, lee detenidamente la siguiente información.

Debes estar seguro de que entiendes los posibles beneficios y riesgos para tomar una decisión con la suficiente información.

Si, después de la lectura de esta Hoja de Información todavía tienes algunas dudas, por favor, consulta a tu médico responsable de este estudio.

Este estudio ha sido aprobado por un Comité Ético del Hospital de referencia y por las autoridades sanitarias de España.

INFORMACIÓN SOBRE EL FÁRMACO

No disponemos en la actualidad de un tratamiento que se haya demostrado eficaz para la prevención de amigdalitis que pueda evitar la decisión de operarte.

La medicación que se está evaluando en este estudio se llama Lymphomyosot. Se trata de un medicamento homeopático que está disponible en la farmacia, y que utilizaremos como se hace normalmente. Este medicamento podría evitar que tuvieras que ser operado de tus amígdalas. No presenta efectos secundarios ni contraindicaciones y se puede tomar con otros tratamientos.

¿CUÁL ES EL OBJETIVO PRINCIPAL DEL ESTUDIO?

El objetivo principal de este estudio de investigación clínica es averiguar si el tratamiento con Lymphomyosot durante 6 meses reduce la necesidad de operarte.

¿QUIÉN PARTICIPARÁ EN EL ESTUDIO?

Este estudio se realizará en dos hospitales de Valencia y Castellón, con un total de 100 pacientes. Se incluirán niños y niñas entre 2 y 18 años inclusive.

¿CUÁNTO DURARÁ EL ESTUDIO?

El estudio durará 12 meses. En los primeros 6 meses deberás tomar el tratamiento del estudio, y volverás a la consulta a los 12 meses de haber empezado el estudio.

¿QUÉ TRATAMIENTO SE USARÁ Y CÓMO?

La medicación homeopática se llama Lymphomyosot y está compuesta por diferentes productos. Las dosis de los principios activos son muy pequeñas.

La mitad de los niños que se incluyan en el estudio recibirán tratamiento con placebo, una sustancia inactiva que no se podrá distinguir del tratamiento activo. Ni el médico ni los participantes en el estudio podrán saber a qué grupo se ha asignado, hasta la finalización del estudio. Sin embargo tu médico podrá saber el tratamiento si lo cree necesario.

Es imprescindible disponer de este grupo de comparación porque es la única forma de poder determinar si la diferencia en los resultados se debe al tratamiento en sí y no a las circunstancias del estudio.

El fármaco se toma bebido, teniendo que disolver las gotas del fármaco que se correspondan con tu edad en un vaso de agua u otro líquido, y deberás tomarlo cada 8 horas (mañana-tarde-noche) sin interferir en las horas de sueño. (Lymphomyosot por vía oral, gotas disueltas en un vaso de líquido, cada 8 horas: 2-6 años 5 gotas; 7-12 años 7 gotas; 13-18 años 10 gotas).

El personal del hospital cuidará de tí y de los demás participantes con mucha atención durante el estudio. Si hubiera algo que te hiciera dudar o te preocupara sobre esta investigación, por favor habla con tu doctor o uno de los investigadores.

Dependiendo de lo que decida tu médico, se podrá interrumpir o suspender el estudio en cualquier momento, si sufrieras algún efecto adverso. También podrás interrumpir el tratamiento en cualquier momento si así lo desearas.

¿QUÉ PRUEBAS SE REALIZARÁN DURANTE EL ESTUDIO?

Existen una serie de criterios que hay que satisfacer para que puedas participar en el estudio.

Visitarás al médico dos veces: la Visita 1 (Selección) y dentro de las 4 semanas siguientes en la Visita 2 (Aleatorización). La información que se obtenga en estas visitas que se pueden completar en un mismo día, determinará tu participación en el estudio.

En la visita en la que se decida finalmente tu inclusión en el estudio debes completar una escala muy sencilla para valorar tu opinión sobre tu estado de salud el día de la visita, se te realizará una exploración clínica y tu doctor te entregará medicación suficiente para tres meses de tratamiento.

Deberás volver a la consulta a los tres meses, y se repetirán las exploraciones y entrega de medicación.

A partir de aquí volverás a la consulta a los 6 y 12 meses de la primera visita.

En total acudirás a la consulta 4 o 5 veces, pero podrás solicitar las consultas intermedias que sean necesarias para tu tratamiento adecuado.

Las pruebas de laboratorio son las mismas que realizaría su médico si estuvieras fuera del estudio. Se realizarán al iniciar el estudio, a los 6 y 12 meses.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS DEL FÁRMACO Y DE LAS PRUEBAS DEL ESTUDIO?

Los tratamientos homeopáticos se caracterizan por ser tratamientos muy seguros y presentar muy pocos efectos secundarios. Tu médico te seguirá estrechamente y anotará cualquier efecto indeseado o cualquier problema que pudiera ocurrir.

Ninguno de los restantes procedimientos del estudio están asociados con ningún otro riesgo importante.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS?

No hay ninguna garantía de que te beneficies directamente de esta investigación. Pero la información obtenida puede contribuir a valorar la capacidad preventiva del fármaco sobre la aparición de un nuevo episodio de amigdalitis y esto es importante para los niños que como tú son candidatos a cirugía en el momento actual.

¿QUÉ OTRAS ALTERNATIVAS TENGO PARA PARTICIPAR EN ELLAS?

Si decides no participar en este estudio, se te aplicará el tratamiento normal establecido en el hospital.

Por favor, ten en cuenta que algunos tratamientos están prohibidos durante la realización de este estudio. Antes de iniciar el tratamiento con una medicación nueva debes advertírselo a tu médico responsable del estudio en su hospital.

Tu doctor te facilitará cualquier nueva información sobre el producto en investigación de la que tenga conocimiento durante la realización del estudio.

¿QUÉ OCURRE SI NO ACEPTO PARTICIPAR EN EL ESTUDIO?

La participación en el estudio es completamente voluntaria. No tienes que tomar parte del estudio si no lo deseas, y este hecho no afectará a tu tratamiento en este hospital de ninguna manera.

¿QUÉ OCURRE SI DECIDO ABANDONAR EL ESTUDIO?

Puedes interrumpir la participación en el estudio en cualquier momento que decidas sin que por ello tengas ninguna penalización o pierdas los beneficios a los que por otra parte tienes derecho. Esta es tu decisión y se respetarán todos tus derechos. Tu decisión no afectará a tu futuro tratamiento o a tu relación con quienes te han tratado en el hospital.

La participación podrá interrumpirse sin tu consentimiento si:

- Tu médico piensa que es en beneficio de tu bienestar.
- No cumples con el estudio

CONFIDENCIALIDAD DE LOS REGISTROS

Se mantendrá en lo posible la confidencialidad de tus datos clínicos. No obstante, los monitores y otro personal del estudio legalmente autorizado podrán acceder a los datos para controlar su calidad. Con la firma de este formulario de consentimiento informado estás autorizando este acceso.

Tu identidad se mantendrá en secreto si que se te pueda identificar por tu nombre de ninguna forma posible.

TRATAMIENTO POR LESIONES

Tu salud es nuestra principal preocupación. El promotor del estudio ha contratado un seguro que cubre cualquier incidente que pudiera pasar durante el estudio. Tus padres o tutores tienen información suficiente al respecto.

INFORMACIÓN PARA EL TESTIGO


En caso de que se necesite un testigo para confirmar el procedimiento de obtención del consentimiento informado, el testigo puede ser o un miembro de la familia del paciente, que vendrá con el paciente en la Visita 1, o un miembro del personal del hospital que no sea miembro del equipo de investigación.

Se pedirá al testigo que firme el formulario de consentimiento informado junto a la firma del tutor o representante legal del paciente.

OBTENCIÓN DE INFORMACIÓN ADICIONAL

Te animamos a que hagas preguntas en cualquier momento durante el estudio. En caso de que tengas un efecto secundario o más preguntas sobre el estudio, por favor contacta con su doctor encargado del estudio (los datos de contacto están en la página 1).

Dr. Héctor Guiral Torner
Hospital Quirón Valencia
Avenida Blasco Ibáñez, 14
46010 - Valencia

 +34607150100
e-mail hector@doctorguiral.com

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO- SUJETO MENOR DE EDAD

Estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, multicéntrico, de grupos paralelos para evaluar la eficacia de Lymphomyosot en la reducción de la incidencia de amigdalectomía en pacientes con amigdalitis recurrente

He leído y he comprendido el propósito del estudio, así como los posibles beneficios y riesgos de la participación en el estudio. He podido hacer preguntas y mis preguntas han sido contestadas. En este documento doy mi consentimiento para participar en este estudio. Conozco las posibles reacciones adversas por el tratamiento. Me han entregado una copia de la Hoja de Información para el menor. Entiendo que recibiré una copia de este Consentimiento Informado debidamente firmado.

Entiendo que mediante la firma de este formulario de consentimiento, acepto participar en esta investigación clínica y que se realicen todas las pruebas y tratamientos como se describen en la Hoja de Información para el paciente.

Entiendo que, con la firma de este formulario de consentimiento, autorizo al/los Monitor(es) y al/los Auditor(es) en representación del Promotor, y en su caso al Comité de Referencia/ Comité Ético o autoridades reguladoras, a acceder a mis registros médicos con objeto de comprobar los procedimientos del ensayo clínico y/o datos recogidos en él. Estoy de acuerdo en que mi pediatra o médico de cabecera sea informado sobre mi participación en el estudio.

Entiendo que la información obtenida en este estudio, incluidos los resultados de todas las pruebas que se hayan realizado, se conservará en sistemas de archivo manuales e informáticos, pero que en ella no se me podrá identificar por mi nombre.

Entiendo que tengo libertad para retirarme del estudio:

- en cualquier momento
- sin tener que dar ninguna explicación por ello

- y sin que afecte a mi cuidado médico futuro

Paciente menor:

_____ Nombre	_____ Firma	_____ Fecha	_____ Hora
-----------------	----------------	----------------	---------------

Testigo:

_____ Nombre	_____ Firma	_____ Fecha	_____ Hora
-----------------	----------------	----------------	---------------

Yo, el abajo firmante, he explicado completamente los detalles relevantes de este estudio al sujeto arriba mencionado y/o a la persona autorizada para otorgar el consentimiento por parte del sujeto.

Investigador:

_____ Nombre	_____ Firma	_____ Fecha	_____ Hora
-----------------	----------------	----------------	---------------

<p><i>Recordatorio: se debe entregar al tutor legal o al paciente menor una copia firmada de este formulario de consentimiento.</i></p>
--

APÉNDICE 3: Hoja de información para el tutor o representante legal y consentimiento informado

Hoja de información para el tutor o representante legal

Protocolo nº GUI-LYM-AMI-01

Estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, multicéntrico, de grupos paralelos para evaluar la eficacia de Lymphomyosot en la reducción de la incidencia de amigdalectomía en pacientes con amigdalitis recurrente

Investigador principal/ Centro sanitario: [<Anote los nombres, direcciones / Teléfonos de contacto del personal del estudio \(\(investigador, enfermera\) responsables del cuidado de los sujetos incluidos>](#)

Promotor:

Dr. Héctor Guiral Torner
Otorrinolaringólogo
Calle Pescadors 13
12530 Burriana
☎ +34607150100
e-mail: hector@doctorguiral.com

INTRODUCCIÓN

Con este documento queremos solicitar su autorización para que su hijo participe en un ensayo clínico en el que esperamos demostrar la eficacia de un tratamiento homeopático (Lymphomyosot) para la prevención de la operación de amigdalitis.

Se le pide que su hijo participe en este estudio, porque padece amigdalitis crónica, y hemos determinado que tiene indicación clínica para ser operado de sus amígdalas según unos criterios clínicos consensuados por los especialistas otorrinolaringólogos.

Para que pueda decidir si su hijo participa o no en este estudio, por favor, lea detenidamente la siguiente información. Debe estar seguro de que entiende los posibles beneficios y riesgos para tomar una decisión con la suficiente información. **Si, después de la lectura de esta Hoja de Información al tutor o padre del paciente / Formulario de Consentimiento Informado, todavía tiene dudas sobre algún punto referido al estudio o a la medicación, por favor, consulte al médico responsable de este estudio.**

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético del Hospital de referencia y por las autoridades sanitarias de España (Agencia Española del Medicamento). El estudio se llevará a cabo de acuerdo con la normativa vigente sobre investigación clínica.

INFORMACIÓN SOBRE EL FÁRMACO

No se dispone en la actualidad de un tratamiento efectivo para la prevención de amigdalitis que pueda evitar la decisión de operar a su hijo.

La medicación que se está evaluando en este estudio se llama Lymphomyosot. Se trata de un fármaco homeopático que está disponible en su farmacia, y que utilizaremos en las condiciones de uso autorizadas.

Los fármacos homeopáticos han demostrado su eficacia en el abordaje de las patologías Otorrinolaringológicas (ORL) en la práctica diaria, permitiendo reducir las frecuentes visitas de los niños al pediatra, evitando las recaídas y acortando el tiempo de recuperación.

La homeopatía puede llegar incluso a reducir el número de intervenciones quirúrgicas en patologías ORL como las vegetaciones, laringitis de repetición o amigdalitis de repetición, en cualquier franja de edad, ya que, se puede tratar desde bebés de 8 meses hasta niños de 12 años, pero este hecho no está completamente demostrado, por esta razón queremos hacer esta investigación.

Las características más importantes de la homeopatía que permiten que su eficacia sea superior a la de otros fármacos químicos, son la posibilidad que ofrece este método terapéutico para abordar la patología tanto desde una vertiente preventiva como sintomática. Además, no presenta efectos secundarios ni contraindicaciones y es compatible con los tratamientos convencionales. Asimismo, los expertos han hecho hincapié en que la homeopatía presenta una forma galénica ideal para los niños, ya que las soluciones y gránulos son de fácil administración a cualquier edad.

¿CUÁL ES EL OBJETIVO PRINCIPAL DEL ESTUDIO?

El objetivo principal de este estudio es averiguar si el tratamiento con Lymphomyosot durante 6 meses reduce la necesidad de intervenir a su hijo de sus amígdalas.

¿QUIÉN PARTICIPARÁ EN EL ESTUDIO?

Este estudio se realizará en dos hospitales de Valencia y Castellón, con un total de 100 pacientes. Se incluirán niños y niñas entre 2 y 18 años inclusive.

¿CUÁNTO DURARÁ EL ESTUDIO?

El estudio durará 12 meses. En los primeros 6 meses su hijo deberá tomar el tratamiento del estudio, y volverá a la consulta a los 12 meses de haber iniciado el estudio.

¿QUÉ TRATAMIENTO SE USARÁ Y CÓMO?

La medicación homeopática se llama Lymphomyosot y está compuesta por diferentes productos naturales con eficacia demostrada tradicionalmente utilizado en linfatismos (tendencia a la hipertrofia de órganos linfáticos, tendencia a la formación de edemas y propensión a padecer infecciones), tumefacciones ganglionares, hipertrofia amigdalar y amigdalitis crónica. Las dosis de los principios activos son muy pequeñas y esta es la base de los tratamientos homeopáticos.

La mitad de los niños que se incluyan en el estudio recibirán tratamiento con placebo, una sustancia inactiva que no se podrá distinguir del tratamiento activo. Ni el médico ni los participantes en el estudio podrán saber a qué grupo se ha asignado a su hijo, hasta la finalización del estudio. Sin embargo su médico podrá saber el tratamiento si lo cree necesario para el manejo clínico de su hijo. Es necesario disponer de este grupo de comparación porque es la única forma de poder determinar si la diferencia en los resultados se debe al tratamiento en sí y no a las circunstancias del estudio.

El fármaco se administrará por vía oral, teniendo que disolver las gotas que correspondan con la edad del niño del fármaco en un vaso de agua u otro líquido, y deberá tomarlo cada 8 horas (mañana-tarde-noche) sin interferir en las horas de sueño de su hijo. (Lymphomyosot por vía oral, gotas disueltas en un vaso de líquido, cada 8 horas: 2-6 años 5 gotas; 7-12 años 7 gotas; 13-18 años 10 gotas).

El personal del hospital cuidará de su hijo y de los demás participantes con mucha atención durante el estudio. Si hubiera algo que le hiciera dudar o le preocupara sobre esta investigación, por favor hable con su doctor o uno de los investigadores.

Dependiendo de lo que decida su médico, se podrá interrumpir o suspender el estudio en cualquier momento, si su hijo sufriera algún efecto adverso. También podrá interrumpir el tratamiento de su hijo en cualquier momento si usted así lo deseara.

¿QUÉ PRUEBAS SE REALIZARÁN DURANTE EL ESTUDIO?

Existen una serie de criterios que hay que satisfacer para que su hijo pueda participar en el estudio. Usted visitará a su médico en dos visitas: la Visita 1 (Selección) y dentro de las 4 semanas siguientes en la Visita 2 (Aleatorización). La información que se obtenga de las pruebas, evaluaciones, historia médica, y exploración física que se realice en estas dos visitas, determinará la participación de su hijo en el estudio. Estas dos visitas se pueden llevar a cabo el mismo día si se confirma que cumple todos los criterios de inclusión en el estudio y dispone de los resultados de las pruebas de laboratorio debidamente documentados.

En la visita en la que se decida finalmente la inclusión de su hijo en el estudio el niño debe completar una escala muy sencilla para valorar su opinión sobre su estado de salud el día de la visita adaptada a su edad, se le realizará una exploración clínica y su doctor le entregará medicación suficiente para tres meses de tratamiento.

Deberá volver a la consulta a los tres meses, y se repetirán las exploraciones y entrega de medicación.

A partir de aquí volverá a la consulta con su hijo a los 6 y 12 meses de la primera visita.

En total acudirá a la consulta 4 o 5 veces, pero podrá solicitar tantas consultas intermedias como sean necesarias para el cuidado de su hijo.

Las pruebas de laboratorio son rutinarias y son las mismas que le realizaría su médico si estuviera fuera del estudio. Se realizarán al iniciar el estudio, a los 6 y 12 meses.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS DEL FÁRMACO Y DE LAS PRUEBAS DEL ESTUDIO?

Los tratamientos homeopáticos se caracterizan por ser tratamientos muy seguros y presentar escasos efectos secundarios. Su médico seguirá estrechamente a su hijo y mantendrá un registro de cualquier efecto indeseado o cualquier problema que pudiera ocurrir.

Ninguno de los restantes procedimientos del estudio están asociados con ningún otro riesgo clínicamente significativo.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS?

No hay ninguna garantía de que su hijo se beneficie directamente de esta investigación. La información obtenida en el curso de esta investigación clínica puede contribuir a valorar la capacidad preventiva del fármaco en investigación sobre la aparición de un nuevo episodio de amigdalitis para los niños que como el suyo son candidatos a cirugía en el momento actual.

¿QUÉ OTRAS ALTERNATIVAS TIENE MI HIJO PARA PARTICIPAR EN ELLAS?

Si usted decidiera que su hijo no participe en este estudio de investigación, se le aplicará el tratamiento estándar establecido en el hospital.

Por favor, tenga en cuenta que algunos tratamientos están prohibidos durante la realización de este estudio. Por lo tanto, antes de iniciar el tratamiento con una medicación nueva debe advertírsele a su médico responsable del estudio en su hospital.

Su doctor le facilitará cualquier nueva información sobre el producto en investigación de la que tenga conocimiento durante la realización del estudio.

¿QUÉ OCURRE SI NO ACEPTO QUE MI HIJO PARTICIPE EN EL ESTUDIO?

La participación de su hijo en el estudio es completamente voluntaria. No tiene que tomar parte del estudio si usted o su hijo no lo desean, y este hecho no afectará a su tratamiento en este hospital de ninguna manera, y dispondrá de todos los beneficios que hubiera tenido de igual manera en este hospital.

¿QUÉ OCURRE SI DECIDO QUE MI HIJO ABANDONE EL ESTUDIO?

Usted puede interrumpir la participación de su hijo en el estudio en cualquier momento que decida sin que por ello tenga ninguna penalización o pierda los beneficios a los que por otra parte tiene derecho. Esta es su decisión y se respetarán todos sus derechos. Su decisión no afectará al futuro tratamiento de su hijo o a su relación con quienes le han tratado en el hospital.

La participación de su hijo podrá interrumpirse sin su consentimiento si:

- Su médico piensa que es en beneficio de su bienestar.
- Su hijo no cumple con el protocolo del estudio

CONFIDENCIALIDAD DE LOS REGISTROS

Se mantendrá en lo posible la confidencialidad de sus registros. No obstante, los monitores y otro personal del estudio en representación del Promotor, los comités de referencia, los Comités Éticos, y las autoridades reguladoras, pueden requerir el acceso directo al registro médico de su hijo, con objeto de verificar los procedimientos del ensayo clínico o los datos recogidos en los mismos. Con la firma de este formulario de consentimiento informado está autorizando dicho acceso.

La información obtenida de este estudio, incluidos los resultados de todas las pruebas que se hayan realizado, se conservará en sistemas de archivo manuales e informáticos, pero no se identificará a su hijo por su nombre. Su identidad se mantendrá en secreto si los resultados del ensayo se publican. Toda la información que pueda identificar a su hijo (nombre, domicilio, etc.) será eliminada de los registros. No se le identificará personalmente en ninguna ponencia o informe sobre esta investigación.

El investigador conservará una lista con la identidad de los sujetos durante el estudio y hasta transcurridos 15 años. Esta lista será confidencial, formará parte de la documentación del investigador y permanecerá en el centro, siendo accesible para el personal del centro, el monitor, así como para las autoridades reguladoras y el auditor.

Usted tiene derecho a preguntar en todo momento qué tipo de datos se están recogiendo sobre su hijo. También tiene derecho a solicitar correcciones en los registros. Asimismo tiene derecho a preguntar quién conserva los datos y quién tiene acceso a ellos. Si retira su consentimiento tiene derecho a exigir que todas las muestras conservadas, y que puedan ser identificadas como de su hijo, se destruyan y que no se recoja ningún dato o información nueva para su inclusión en la base de datos existente.

¿SE ME PAGARÁ O TENDRÉ QUE PAGAR ALGUNA PARTE DEL ESTUDIO?

No recibirá ninguna retribución por su participación en el estudio. Se le facilitará gratuitamente la medicación del estudio, las visitas al hospital, todos los procedimientos y las pruebas de laboratorio sanguíneas relacionadas con el estudio.

TRATAMIENTO POR LESIONES

La salud de su hijo es nuestra principal preocupación.

En el caso poco probable de que su hijo sufriera algún perjuicio como resultado de la participación en este estudio, su médico le administrará el cuidado habitual, ambulatorio o con hospitalización.

En tal caso usted no se hará cargo económicamente, más allá de lo cubierto normalmente por su seguro, de los gastos médicos por percances derivados de su participación en este estudio.

En caso de lesiones como consecuencia directa del tratamiento o de los procedimientos del estudio, tendrá la cobertura de un seguro que ha contratado el promotor del estudio, siempre que la medicación del estudio haya sido administrada según el protocolo. No se ofrece ninguna otra compensación económica.

INFORMACIÓN PARA EL TESTIGO

En caso de que se necesite un testigo para confirmar el procedimiento de obtención del consentimiento informado, el testigo puede ser o un miembro de la familia del paciente, que vendrá con el paciente en la Visita 1, o un miembro del personal del hospital que no sea miembro del equipo de investigación.


Se pedirá al testigo que firme el formulario de consentimiento informado junto a la firma del tutor o representante legal del paciente.

OBTENCIÓN DE INFORMACIÓN ADICIONAL

Le animamos a que haga preguntas en cualquier momento durante el estudio. En caso de que su hijo experimente un efecto secundario o tuviera más preguntas sobre el estudio, por favor contacte con su doctor encargado del estudio (los datos de contacto están en la página 1).

Si usted tiene alguna pregunta sobre sus derechos como sujeto participante en el estudio, o en caso de sufrir una lesión relacionada con el estudio, puede contactar a:

Dr. Héctor Guiral Torner
Hospital Quirón Valencia
Avenida Blasco Ibáñez, 14
46010 - Valencia

 +34607150100
e-mail hector@doctorguiral.com

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

ESTUDIO DOBLE CIEGO, ALEATORIZADO, CONTROLADO CON PLACEBO, MULTICÉNTRICO, DE GRUPOS PARALELOS PARA EVALUAR LA EFICACIA DE LYMPHOMYOSOT EN LA REDUCCIÓN DE LA INCIDENCIA DE AMIGDALECTOMÍA EN PACIENTES CON AMIGDALITIS RECURRENTE

He leído y he comprendido el propósito del estudio, así como los posibles beneficios y riesgos de la participación de mi hijo en el estudio. He podido hacer preguntas y mis preguntas han sido contestadas. Por la presente otorgo mi consentimiento para participar en este estudio. Soy consciente de las posibles reacciones adversas que pudieran ser inducidas por Lymphomyosot. Se me ha entregado una copia de la Hoja de Información al Sujeto. Entiendo que recibiré una copia de este Consentimiento Informado debidamente firmado.

Entiendo que mediante la firma de este formulario de consentimiento, acepto que mi hijo participe en esta investigación clínica y que se le realicen todas las pruebas y tratamientos como se describen en la Hoja de Información para el paciente.

Entiendo que, con la firma de este formulario de consentimiento, autorizo al/los Monitor(es) y al/los Auditor(es) en representación del Promotor, y en su caso al Comité de Referencia/ Comité Ético o autoridades reguladoras, a acceder a mis registros médicos con objeto de verificar los procedimientos del

ensayo clínico y/o datos recogidos en él. Estoy de acuerdo en que el pediatra de mi hijo o médico de cabecera sea informado sobre la participación de mi hijo en el estudio.

Entiendo asimismo que la información obtenida en este estudio, incluidos los resultados de todas las pruebas que se hayan realizado, se conservará en sistemas de archivo manuales e informáticos, pero que en ella no se identificará a mi hijo por su nombre.

Entiendo que tengo libertad para retirar a mi hijo del estudio:

- en cualquier momento
- sin tener que dar ninguna explicación por ello
- y sin que afecte a su cuidado médico futuro

Padre/madre o tutor legal:

_____ Nombre	_____ Firma	_____ Fecha	_____ Hora
-----------------	----------------	----------------	---------------

Testigo:

_____ Nombre	_____ Firma	_____ Fecha	_____ Hora
-----------------	----------------	----------------	---------------

Yo, el abajo firmante, he explicado completamente los detalles relevantes de este estudio al sujeto arriba mencionado y/o a la persona autorizada para otorgar el consentimiento por parte del sujeto.

Investigador :

_____ Nombre	_____ Firma	_____ Fecha	_____ Hora
-----------------	----------------	----------------	---------------

<p><i>Recordatorio: se debe entregar al tutor legal una copia firmada de este formulario de consentimiento.</i></p>
--

APÉNDICE 4: Informe del comité ético de investigación clínica



Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Comité Ético de Investigación Clínica

INFORME DEL COMITÉ ETICO DE INVESTIGACION CLINICA

- ANEXO 4 -

Dr. Severiano Marín Bertolin

Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Valencia

CERTIFICA

Este CEIC ha evaluado en su reunión de 26 de noviembre de 2009 (Acta nº 13/09) el Estudio:

Protocolo	GUI-LYM-AMI-01	Promotor	HECTOR GURIAL, BEGOÑA SOLER
Título:	"Estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, multicéntrico, de grupos paralelos para evaluar la eficacia de Lymphomyosot en la reducción de la incidencia de amigdalectomía en pacientes con amigdalitis recurrente"		
I.P.:	Dra. VICTORIA MARTÍ, Dr. MANUEL VICENT	Servicio/Unidad	OTORRINO, HOSPITAL REY DON JAIME, CLÍNICA QUIRÓN

Y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo (Versión 3 de 02 de septiembre de 2009) en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del Investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el Consentimiento Informado (Versión 1 de 02 de septiembre de 2009) como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos

Y que este Comité acepta que dicho Estudio sea realizado en este Centro por Dra. VICTORIA MARTÍ y el Dr. MANUEL VICENT del Servicio de OTORRINO, HOSPITAL REY DON JAIME y CLÍNICA QUIRÓN, como Investigadores Principales

Los miembros que evaluaron esta documentación:

		Presente	Ausente	Disculpa
Presidente	Dr. Severiano Marín	X		
Vocales	D. Ernesto Bataller			X
	D. Alejandro Moner	X		
	D. Juan David Gomez			X
	Gomez			X
	Dr. D. José Manuel Iranzo			X
	Dr. D. Miguel Armengot	X		
	Dr. D. Julio Cortijo	X		
	Dra. Dña. Elena Rubio			X
	Dr. D. Gustavo Juan			X
	Dra. Pilar Blasco	X		
	Dña. Mª Teresa Jareño			X
	Dra. Mª José safont			X
	Dr. José Luis Fayos	X		

Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Comité Ético de Investigación Clínica

	Dr. Agustín Herrera		X	
	Dra. Ana Blasco			X
	Dr. Antonio Martorell			X
	Dr. Aurelio Quesada	X		
	Dr. Guillermo Saez			X
	Dr. Fco. Javier Cervera	X		
	Dr. José Vte. Roig Vila			X
	Dr. Rafael Poveda	X		
	Dra. Amparo Yachachi			X
	Dr. Alberto Berenguer	X		
	Dra. Amparo Perez			X
	Dña. Encarna Domingo	X		
Secretario	Dra. Ana Minguez	X		

Lo que firmo en Valencia a martes, 19 de enero de 2010

Fdo. Dr. Severiano Marin
 Presidente CEIC del
 CHGUV



APÉNDICE 5: Cuestionario de calidad de vida

Cuestionario de calidad de vida

ESTADO DE SALUD DEL PACIENTE EN EL MOMENTO DE LA VISITA

Pida al paciente que opine sobre su estado de salud en el momento de la visita, marcando su opinión en la pregunta siguiente (© EuroQoL Group 1990).

Puede leer la pregunta al paciente y que éste marque su opinión. La escala de 0 a 100 debe ser marcada por el paciente:

Para ayudar a los pacientes a describir lo bueno o malo que es su estado de salud hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en la cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que se pueda imaginar y con un 0 el peor estado de salud que se pueda imaginar.

Nos gustaría que nos indicaras en esta escala, en tu opinión, lo bueno o malo que es tu estado de salud en el día de hoy.

Por favor, dibuja una línea sobre el termómetro donde en tu opinión se localice lo bueno o malo que es tu estado de salud en el día de hoy.

